ARZNEIMITTELSYNTHETISCHE UNTERSUCHUNGEN IN DER KLASSE DER N–(AMINOACYL)–D(–)PHENYLEPHRINE

Walter Gruss

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546017_0077

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Arzneimittelsynthetische Untersuchungen in der Klasse der N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine

---

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Walter Gruss
aus Eidlitz

München 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Schönenberger

2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Eiden

Tag der mündlichen Prüfung: 5.7.1972

Meiner Frau
und meinen Eltern
gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München durchgeführt.

Die Anregung zu dieser Arbeit erhielt ich von

Herrn Professor Dr. H. Schönenberger,

dem ich für die wissenschaftliche Anleitung und Betreuung zu großem Dank verpflichtet bin.

Ich danke Herrn Professor Dr. H.-D. Stachel und Herrn Professor Dr. F. Eiden für die großzügige Förderung meiner Arbeit und für das jederzeit bekundete persönliche Interesse und Wohlwollen.

Herrn Universitätsdozent Dr. A. Petter gilt mein Dank für die wissenschaftliche Anleitung auf dem pharmakologischen Gebiet.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrine	4
2.1	Synthese und Aminolyse von O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'-alkylcarbonaten	4
2.1.1	Herstellung des Anhydrids	4
2.1.2	Herstellung des Amids	4
2.1.2.1	Nebenreaktionen	6
2.1.2.1.1	Reaktionen mit anderen nucleophilen Zentren des D(-)Phenylephrins	6
2.1.2.1.2	Racemisierung	6
2.1.2.1.3	Reaktion am "falschen" Carbonyl-C-Atom	7
2.1.2.1.3.1	Ladungsverteilung im O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'-äthylcarbonat	7
2.1.2.1.3.2	Sterische Faktoren	9
2.2	Untersuchungen zur Verbesserung der Amidausbeute	12
2.2.1	Variation der Alkoholkomponente im Kohlensäure-Teil	12
2.2.2	Mischanhydride aus N-Dimethylaminosäuren und Trimethylessigsäure	15
2.3	Versuche zur stereoselektiven Aminolyse	17
3.	N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrine	19
3.1	Darstellung der N-Methylaminosäuren und N-geschützten Derivate	19
3.1.1	N-Benzyl-N-methyl-aminosäuren	21
3.1.2	N-Benzyloxicarbonyl-N-methyl-aminosäuren	23
3.1.3	Hydrogenolytische Spaltung der N-Benzyl-N-methyl- und N-Benzyloxicarbonyl-N-methyl-aminosäuren zu N-Methylaminosäuren	24
3.2	Umsetzung von N-Benzyl-N-methyl-aminosäuren mit D(-) Phenylephrin zu N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrinen	25

Seite

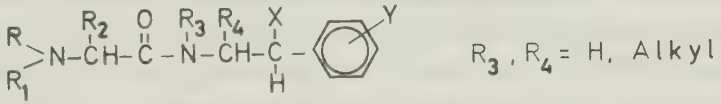
3.2.1	Vergleich verschiedener Synthesewege	25
3.2.2	Synthese homologer N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrine nach der Anhydridmethode	29
3.3	Umsetzung von N-Benzyloxicarbonyl-N-methyl-aminosäuren mit D(-)Phenylephrin zu N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrinen	30
3.4	Vergleich der Synthesen nach 3.2 und 3.3	31
4.	N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine	33
4.1	CDI-Verfahren	33
4.2	Anhydrid-Verfahren	36
4.3	Vergleich der Ergebnisse aus 4.1 und 4.2 mit dem Säurechlorid-Verfahren	37
5.	Nachweis der optischen Reinheit	38
5.1	Dünnschichtchromatographie	38
5.2	Craig-Verteilung	40
5.3	Kernmagnetische Resonanz	45
6.	Wirkung der beschriebenen Verbindungsklassen auf den Blutdruck der Ratte	50
7.	Zusammenfassung	52
8.	Experimenteller Teil	54
8.1	N-Dimethylaminosäuren	54
8.2	N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrine	56
8.3	N-Benzylaminosäuren	63
8.4	N-(Benzyl)-N-(methyl)-aminosäuren	66
8.5	N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuremethylester und N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuren	70
8.6	N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrine	75

Seite

8.6.1	Umsetzung von N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuren	75
8.6.2	Umsetzung von N-(Benzyl)-N-(methyl)-aminosäuren	77
8.7	N-Methylaminosäuren	84
8.7.1	Hydrogenolyse von N-(Benzyl)-N-(methyl)-aminosäuren	84
8.7.2	Hydrogenolyse von N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuren	84
8.8	N-Benzyloxicarbonylaminosäuren	89
8.9	N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine	91
8.9.1	Anhydrid-Methode	91
8.9.2	CDI-Methode	
8.10	Bestimmung der analytischen Daten	98
8.11	Pharmakologische Testung: Wirkung am Blutdruck der Ratte	99
9.	Literaturverzeichnis	100

1. EINLEITUNG

N-(Aminoacyl)-ß-phenylalkylamine werden in der Patentliteratur als pharmakologisch interessante Verbindungen beschrieben. Sie lassen sich in drei Gruppen gliedern,



Aminosäureamide kreislaufwirksamer ß-Phenylalkylamine (X=H, Y=H, Typ I), ß-Phenylalkanolamine (X=OH, Y=H, Typ II) und ß-Phenolalkanolamine (X=OH, Y=OH, Typ III).

Es wurden

a) Glycinverbindungen (R, R_1, R_2 = H) des Typs III[1],

b) dialkylierte Glycinderivate (R, R_1=Alkyl, R_2=H) aller drei Typen[2)3)],

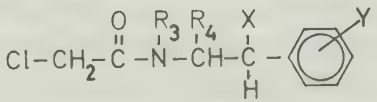
c) Abkömmlinge optisch aktiver Aminosäuren (R, R_1=H, R_2=Alkyl, Aralkyl) des Typs I[3)4)], des Typs II[3)] und des Typs III[1)3)] sowie

d) dimethylierte Alaninderivate (R, R_1, R_2= CH_3) der Typen I und II[5)] und dimethylierte Phenylalaninderivate (R, R_1= CH_3, R_2= $-CH_2-C_6H_5$) der Typen II[3)6)] und III[3)] hergestellt.

Die Verbindungen wurden nach folgenden Verfahren synthetisiert:

zu a) durch die in der Peptidchemie gebräuchliche Dicyclohexylcarbodiimid-, Säurechlorid-, Säureazid- und Anhydridmethode. Die phenolischen Hydroxilgruppen im ß-Phenolalkanolamin und die Aminogruppe der Aminosäure müssen durch geeignete Reste geschützt werden.

zu b) durch Umsetzung eines Chloracetamids der allgemeinen Formel



mit einem sekundären Amin RR_1NH.

zu c) durch eine modifizierte Säurechloridmethode, bei der der Schutz der phenolischen Hydroxilgruppen nicht notwendig ist[3].

zu d) nach der Anhydridmethode, Schutzgruppen werden nicht verwendet.

Die beschriebenen Verbindungen besitzen ein breites pharmakologisches Spektrum. Die dialkylierten Glycinderivate werden als spasmolytisch, analgetisch, sedativ und antikonvulsiv beschrieben[2]. Aminosäureverbindungen der Typen II und III haben hypertensive Effekte[3], die bei den N-(Glycyl)-ß-phenolalkanolaminen langanhaltend sind[1]. Blutdrucksteigernde und lokalanästhetische Wirkungen können kombiniert auftreten[1]. Die pressorische Wirkung kann dabei stärker als die des zugrundeliegenden Amins sein.

Lokalanästhetische Substanzen vom Typ III wurden für Untersuchungen zur Wechselbeziehung zwischen Wirkstoff und Membranstruktur und zum Nachweis asymmetrischer Membranstrukturen als Wirkort verwendet[6].

N-(Aminoacyl)-ß-phenylalkylamine wirken depressorisch, appetithemmend und zentralerregend. Bei einigen Verbindungen wurde eine starke appetithemmende Wirkung bei schwachen zentralerregenden Eigenschaften beobachtet[4].

In dieser Arbeit werden die Synthese neuer N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine mit primärer, monomethylierter und dimethylierter Aminogruppe nach der Anhydridmethode und Untersuchungen zur Optimierung dieses Verfahrens beschrieben.

Die N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine sind auf folgenden pharmakologischen Gebieten interessant:

1) Pressorische Wirkung

Ein Gebiet der Arzneimittelforschung, das zunehmendes Interesse findet, ist die Entwicklung peroral applizierbarer Präparate für die Dauerbehandlung der Hypotonie. Neben galenischen Methoden bietet sich hierzu die Synthese latenter Kreislaufmittel an. Die Blockierung des Stickstoffs mit Aminosäuren soll den Abbau des Aminoalkohols durch das Enzym Aminoxidase verhindern (Drug-Latentiation-Prinzip[7]). Der Aminosäurerest kann als Carriermolekül betrachtet werden, er soll eine bessere

Resorption ermöglichen[8].

2) Thymoleptische Wirkung

Nach F. Hoffmeister[9] haben adrenerge und cholinerge Wirkungskomponenten für das Zustandekommen der antidepressiven Wirkung eine Bedeutung. N. Matussek und Mitarbeiter[10] schlagen Cocain aufgrund der desipraminähnlichen pharmakologischen Eigenschaften für eine klinische Prüfung als Therapeutikum bei Depressionen vor. In der Literatur wurde festgestellt, daß N-(Aminoacyl)-ß-phenylalkylamine lokalanästhetische[5)6)11], spasmolytische[2] und blutdrucksteigernde[3] Effekte, also ähnliche Wirkungsqualitäten wie Cocain, besitzen. Es ist denkbar, daß N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine in Abhängigkeit von der Konstitution und Konfiguration zentrale Wirkungen aufweisen, die zwischen denen des Desipramin und der Weckamine liegen.

3) Antiparkinsonwirkung

Das Parkinsonsyndrom ist durch ein Ungleichgewicht zwischen monoaminergen und cholinergen Funktionen im Zentralnervensystem charakterisiert. Im Gehirn Parkinsonkranker ist die Monoaminkonzentration, vor allem die von Dopamin im Neostriatum, erheblich vermindert und somit die Aktivität von Systemen, in denen ACH als Überträgerstoff wirkt, gesteigert[12]. Daraus ergibt sich eine therapeutische Verwendung von zentralen Cholinolytica einerseits und von L-Dopa und anderen Catecholaminen andererseits. Catecholamine müssen genügend lipophil sein, um die Blut-Hirnschranke zu durchdringen[13]. N-Acetyl-D, L-1-(3'-hydroxiphenyl)-2-aminoäthanol-1 zeigte im klinischen Versuch blutdruckerhöhende und zentralerregende Wirkung[+]. Möglicherweise überwinden auch N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine die Blut-Hirnschranke und erhöhen nach enzymatischer Spaltung den Catecholaminspiegel im Gehirn.

+) persönliche Mitteilung Dr. Credner, Diwag - Berlin

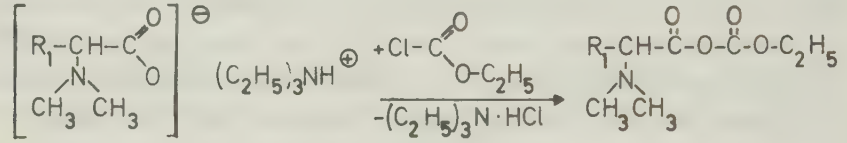
2. N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrine

2.1 Synthese und Aminolyse von O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'alkylcarbonaten

2.1.1 Herstellung des Anhydrids

Äquimolare Mengen N-Dimethylaminosäure, Chlorameisensäureäthylester und Triäthylamin werden in Tetrahydrofuran bei -10^{o} bis -15^{o} zum gemischten Anhydrid (I) umgesetzt. Die Reaktionsdauer beträgt 4 Stunden.

a)



I

R_1 = Alkyl, Aralkyl

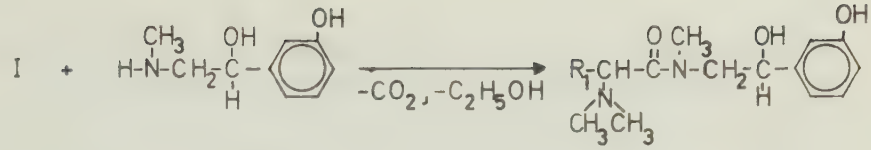
W. Zwez[6] fand am Beispiel D, L-N-Dimethylphenylalanin/Chlorameisensäureäthylester/Triäthylamin, daß eine Aktivierungszeit von 4 Std. genügt, um eine optimale Ausbeute zu erreichen.

Längere Rührzeiten (bis zu 15 Std.) führten zu keiner weiteren Steigerung der Anhydridmenge. Auch bei Änderung des Konzentrationsverhältnisses Aminosäure/Ester/Amin (1:2:2) konnten keine besseren Ausbeuten erzielt werden. Es wurde unter diesen Versuchsbedingungen eine Zersetzung des Aminosäuremischanhydrids zum Aminosäureäthylester[6)14)] beobachtet.

2.1.2 Herstellung des Amids (II)

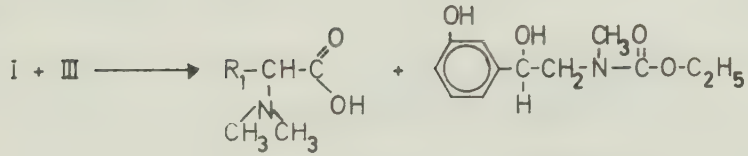
Das nach Abschnitt 2.1.1 hergestellte Anhydrid (I) wird bei -10^{o} bis -15^{o} mit D(-)Phenylephrin (III) unter Zusatz von 1 Äquivalent NaOH (Reaktionsdauer 16 Std.) umgesetzt.

b)



III II

b')



IV

R_1 = Alkyl, Aralkyl

Die Reaktionszeit beträgt bei der Verwendung von ß-Phenylalkanolaminen 2 Std. [6]; setzt man, wie im vorliegenden Fall, ß-Phenolalkanolamine ein, so sind 8 - 16 Std. erforderlich[3].

Wird die Aminolyse ohne Natronlauge - Zusatz durchgeführt, so ist es vorteilhaft, die Anhydridlösung zu filtrieren (Abtrennen des Triäthylaminhydrochlorids, des Triäthylamin - Chlorameisensäurekomplexes[15)16)] und der nicht umgesetzten Aminosäure)[6]. Dadurch wird die Bildung von Aminhydrochlorid, das einer Acylierungsreaktion nicht mehr zugängig ist, verhindert. ß-Phenolalkanolamine reagieren in unfiltrierten Ansätzen wegen ihrer geringeren Basizität allerdings vollständiger als ß-Phenylalkylamine und ß-Phenylalkanolamine (Ausbeute: 80 - 90 % d. Th.)[3]. Der Zusatz von 1 Äquivalent NaOH bringt aber auch hier eine geringe Steigerung der Umsetzungsquote (ca. 8 - 10 %)[3].

In dieser Arbeit konnte eine nahezu quantitative Umsetzung von O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'-äthylcarbonaten mit D(-)Phenylephrin nach dieser Methode erreicht werden (Tab. 1).

Der von der Norm abweichende Wert der stark hydrophilen Verbindung 12 ist auf Isolierungsschwierigkeiten zurückzuführen.

Tab. 1: Gesamtumsetzungsraten (Aminosäureamid + Urethan) bei der Aminolyse von O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'-äthylcarbonaten mit D(-)Phenylephrin.

Verb. Nr.	Verbindung	Gesamtumsetzungsrate % d. Th.
12	N-(L-N-Dimethylalanyl)-D(-)phenylephrin	50
14	N-(L-N-Dimethylvalyl)-D(-)phenylephrin	100
16	N-(L-N-Dimethylnorvalyl)-D(-)phenylephrin	99
19	N-(L-N-Dimethylleucyl)-D(-)phenylephrin	95
18	N-(L-N-Dimethylisoleucyl)-D(-)phenylephrin	100

2.1.2.1 Nebenreaktionen

2.1.2.1.1 Reaktionen mit anderen nucleophilen Zentren des D(-)Phenylephrins

Bei der Darstellung der N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrine nach der Anhydridmethode kann eine Acylierung der phenolischen und alkoholischen Hydroxylgruppen nicht ausgeschlossen werden. W. Endres[3] konnte am Beispiel der Umsetzung von O-(N-Dimethylphenylalanyl)-O'-äthylcarbonat mit Norfenefrin, Phenylephrin, Etilefrin, Ephedrin und Ψ-Ephedrin zeigen, daß derartige Nebenreaktionen nicht eintreten. Bei den vorliegenden Reaktionen konnten Produkte, die auf eine mögliche O-Acylierung schließen lassen, nicht gefunden werden.

2.1.2.1.2 Racemisierung

Durch Untersuchung der Reaktionsgemische mit fraktionierter Kristallisation, Dünnschichtchromatographie und Craig-Verteilung konnte W. Endres[3] bei den vorstehend aufgeführten Umsetzungen (s. Abschnitt 2.1.2.1.1) eine Racemisierung ausschließen. Über Untersuchungen, die den racemisierungsfreien Verlauf der Synthese von N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrinen beweisen, wird in Abschnitt 5 berichtet.

2.1.2.1.3 Reaktion am "falschen" Carbonyl-C-Atom

Der nucleophile Angriff des Amins kann auch am Carbonyl-C-Atom des Kohlensäureteils im gemischten Anhydrid (siehe Formelschema b' S. 5) erfolgen.

Bei den Umsetzungen von O-(D, L-N-Dimethylphenylalanyl)-O'-äthylcarbonat mit ß-Phenylalkanolaminen oder ß-Phenolalkanolaminen[3) 6)] wurden verschieden hohe Anteile an Urethan beobachtet (Tab. 2).

Tab. 2: Vergleich der Ausbeuten an N-(D, L-N-Dimethylphenylalanyl)-ß-phenylalkanolaminen bzw. -ß-phenolalkanolaminen und Urethan[3) 6)]

ß-Phenylalkanolamin bzw. ß-Phenolalkanolamin	Ausbeute Aminosäureamid % d. Th.	Ausbeute Urethan % d. Th.
D, L-Norfenefrin	63	28
D(-)-Phenylephrin	49	34
D, L-Etilefrin	56	40
D(-)-Ephedrin	30	60
L(+)-Ψ-Ephedrin	20	73

Während bei Anwesenheit einer N-CH_3- oder N-C_2H_5-Gruppe im Catecholamin keine signifikante Erhöhung der Urethanausbeute eintritt, ist die Ausbeute an Urethan beim Vorhandensein von zwei CH_3-Gruppen (-$N(CH_3)$-$CH(CH_3)$-) sehr hoch.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde festgestellt, daß der Aminosäureteil im Anhydrid ebenfalls Auswirkungen auf das Ausbeuteverhältnis Amid : Urethan (IV) hat (s. Tab. 3, S. 9).

Als Erklärung für dieses Reaktionsverhalten bieten sich Ladungsverteilung (2.1.2.1.3.1) und sterische Faktoren (2.1.2.1.3.2) im Anhydrid an.

2.1.2.1.3.1 Ladungsverteilung im O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'-äthylcarbonat

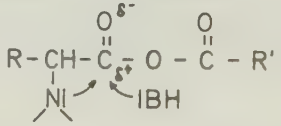
Mischanhydride aus Carbonsäuren und Kohlensäurehalbestern reagieren gewöhnlich

selektiv an der Acylcarbonylgruppe, da die Elektrophilie des anderen Carbonyl-C-Atoms durch den mesomeren Effekt des benachbarten Sauerstoffatoms verringert ist[17].

Bei den O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'-äthylcarbonaten beeinflussen zwei Effekte den Angriff des Amins am Carbonyl-C-Atom des Aminosäureteils.

Der -I-Effekt der Dimethylaminogruppe erleichtert diesen Vorgang ähnlich wie das Chloratom im $Cl-CH_2-CO-O-OC-CH_3$ die Reaktion an der Chloressigsäurehälfte[18].

In entgegengesetzter Richtung, d. h. im Sinne einer Abschwächung der Reaktivität wirkt die elektrostatische Wechselbeziehung zwischen dem Stickstoffatom und dem positiven Ende des benachbarten Carbonyldipols im O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'-äthylcarbonat.

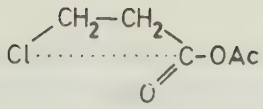


Eine Wechselwirkung mit dem entfernteren Carbonyl-C-Atom ist demgegenüber weniger wahrscheinlich.

Es kann nicht entschieden werden, ob die Beeinträchtigung der Reaktion am "richtigen" Carbonyl-C-Atom durch eine Verringerung der Carbonylaktivität aufgrund elektrostatischer Wechselwirkung oder durch eine sterische Behinderung des Angriffs durch das nucleophile Teilchen gegeben ist. O-(N-Carbobenzoxiaminoacyl)-O'-äthylcarbonate acylieren wegen der geringeren Basizität ihrer Aminogruppe Amine fast ausschließlich zu Aminosäureamiden[19].

Eine Abschwächung der Reaktivität der benachbarten CO-Gruppe wird von A. R. Emery und V. Gold[18] auch für Anhydride von ß- oder ɣ-Chlorcarbonsäuren mit Essigsäure beschrieben. Die Chloratome im gemischten Anhydrid sind genügend weit vom Carbonyl-C-Atom entfernt, um auf induktivem Wege die Acylierungsreaktion nicht zu beeinflussen. Die experimentellen Ergebnisse folgen jedoch nicht der Vorhersage, daß die Acylierungsrate der Dissoziationskonstante der zugehörenden Chlorcarbonsäure entsprechen muß. Die Ausbeute an $Cl-(CH_2)_n-CO-B$ ist gegenüber CH_3-CO-B verringert.

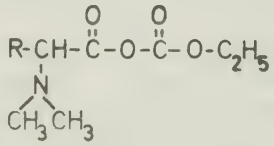
Diese Ergebnisse werden ebenfalls mit einer elektrostatischen Beziehung zwischen dem Chloratom und dem positiven Ende des Carbonyldipols begründet.



2.1.2.1.3.2 Sterische Faktoren

Die große Bedeutung sterischer Effekte zeigt die vorwiegende Urethanbildung bei N-phthalylierten Aminosäuren, bei denen keine Wechselbeziehung zwischen Stickstoff und Carbonyl-C-Atom mehr möglich ist[3].

In dieser Arbeit wurde eine Abnahme der Aminosäureamidausbeute mit zunehmender Raumerfüllung des Restes R im Anhydrid



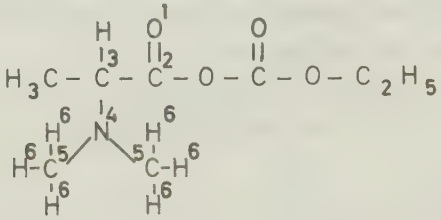
festgestellt (Tab. 3).

Tab. 3: Einfluß der Aminosäurestruktur auf die Ausbeute von Aminosäureamid und Urethan bei der Umsetzung von D(-)Phenylephrin mit O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'-äthylcarbonat

Verb. Nr.	Verzweigung	Atomzahl in 6-Stellung nach[20]	Verbindung	Ausbeute Aminosäureamid % d. Th.	Ausbeute Urethan % d. Th.
12	-	6	N-(L-N-Dimethylalanyl)-D(-)phenylephrin	22	28
14	ß	12	N-(L-N-Dimethylvalyl)-D(-)phenylephrin	6	94
16	-	9	N-(L-N-Dimethylnorvalyl)-D(-)phenylephrin	41	58
19	ɣ	9	N-(L-N-Dimethylleucyl)-D(-)phenylephrin	36	59
18	ß	12	N-(L-N-Dimethylisoleucyl)-D(-)phenylephrin	0	100

Die sperrigen Alkylgruppen in den Aminosäuren behindern zusammen mit der Dimethylaminogruppe das acylierende Zentrum, die Reaktion erfolgt bevorzugt am "falschen" Carbonyl-C-Atom. Im Falle des Isoleucin- und Valinderivats läuft die Reaktion praktisch unter ausschließlicher Bildung des Urethans ab. Die geringe Ausbeute an N-(L-N-Dimethylalanyl)-D(-)phenylephrin ist auf die schwierige Isolierung zurückzuführen (siehe auch Abschnitt 2.1.2).

Die erzielten Ergebnisse stimmen mit der Regel von M.S. Newman[20] überein. Sie besagt, daß bei Additionsreaktionen einer Carbonyl-Funktion die sterische Behinderung mit der Zahl der Atome in Position sechs ansteigt.



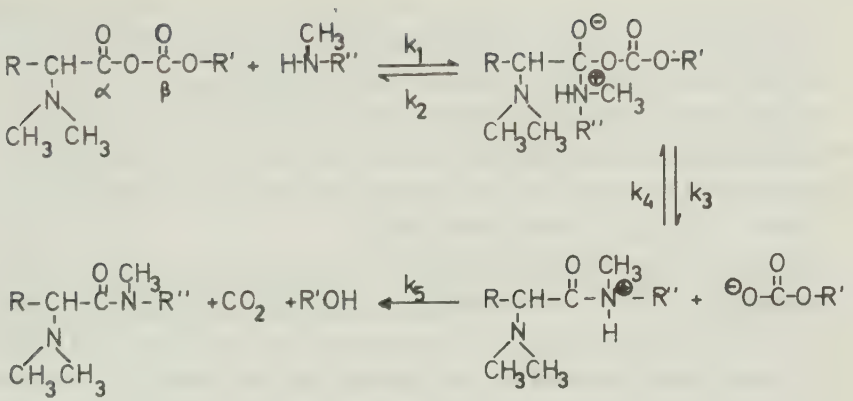
Dabei ist die Verzweigung am α- und ß-C-Atom von Bedeutung. ß-Alkylsubstituenten wirken stärker hindernd als α-Substituenten.

Ferner fordert die Regel die Annäherung des angreifenden Reagenzes senkrecht zur Ebene des konjugierten Systems. Klammert man das Alaninderivat (Zahl der Atome in 6-Position = 6) wegen der oben genannten Gründe aus, so liefern erwartungsgemäß die Aminosäuren mit der größeren Anzahl Atome in 6-Position auch die geringeren Ausbeuten an N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrinen.

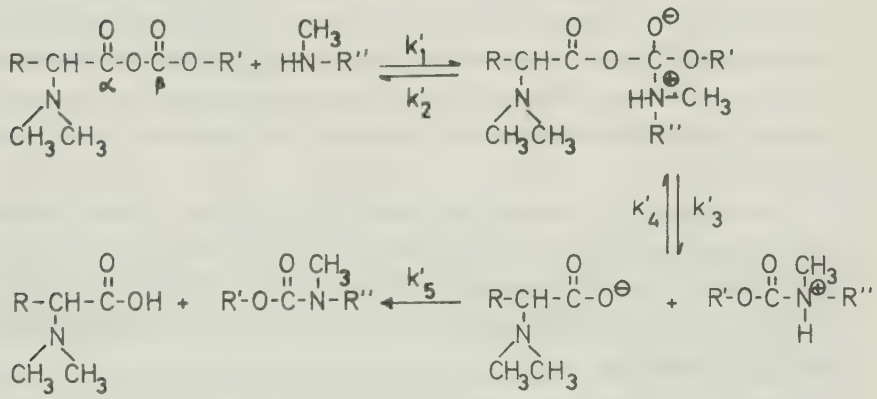
Zusammenfassung:

Die Umsetzung von O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'-äthylcarbonat mit D(-)Phenylephrin kann nach folgendem Reaktionsmechanismus formuliert werden:

a)

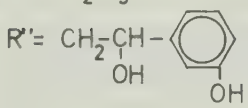


b)



R = Alkyl, Aralkyl

R' = C_2H_5

R'' = 

Für den Angriff des Amins bieten sich bei O-Acyl-O'-alkylcarbonaten die Carbonyl-C-Atome α und ß an. Der Verlauf der Reaktion nach a oder b wird durch elektronische und sterische Faktoren der Reste R und R' bestimmt.

Der elektrophile Charakter der Kohlensäurecarbonylgruppe ist durch die mesomere Wechselbeziehung zum benachbarten Sauerstoff abgeschwächt. Der Angriff des Amins findet daher normalerweise (d. h. bei geringer sterischer Behinderung) fast ausschließlich an der Acyl-Carbonylgruppe statt.

Bei starker sterischer Behinderung erfolgt die Addition jedoch vorwiegend an der Carbonylgruppe, die sich in Nachbarschaft zu dem weniger sperrigen Rest befindet. Bei den N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrinen ist eine erhebliche Beeinflussung der Ausbeute durch die Größe und den sperrigen Bau des Restes R zu beobachten. Die von R' ausgehende Behinderung ist dagegen bedeutend geringer. Die erheblichen Urethanausbeuten bei der Synthese dieses Verbindungstyps lassen sich jedoch nicht allein mit sterischen Faktoren erklären. Eine wesentliche Bedeutung scheint der Wechselbeziehung zwischen Aminosäurestickstoff und der benachbarten Carbonylgruppe zuzukommen. Sie behindert durch Abschwächung des elektrophilen Charakters des Carbonyl-C-Atoms und durch sterische Behinderung den Angriff des Phenylephrins am Aminosäureteil.

In die Betrachtungen ist weiterhin die Stabilität des austretenden Anions miteinzubeziehen. Eine Zersetzung des abgespaltenen Kohlensäurehalbester-Anions zu CO_2 und C_2H_5OH würde zu einer Begünstigung des Weges a d. h. der Bildung von Aminosäureamid führen. Bei der Versuchstemperatur -10° bis -15° wird jedoch keine Entwicklung von CO_2 beobachtet.

2. 2 Untersuchungen zur Verbesserung der Amidausbeute

2. 2. 1 Variation der Alkoholkomponente im Kohlensäure-Teil

Die nachstehend beschriebenen Untersuchungen gehen von der Überlegung aus, daß durch Ersatz des Äthoxirestes durch sperrige Alkoxigruppen die Reaktionsfähigkeit des "falschen" Carbonyl-C-Atoms im Anhydrid behindert wird und sich dadurch das

Verhältnis Aminosäureamid : Urethan zu Gunsten des Amids verschiebt.
Mehrere Autoren[21-24] untersuchten die Brauchbarkeit verschiedener Alkyl- und Arylester der Chlorameisensäure bei der Synthese von Aminosäureamiden und Peptiden. So berichten J. R. Vaughan und R. L. Osato[25] und G. W. Anderson[15] von einer Verbesserung der Ausbeute beim Einsatz des sek.-Butyl- und des Isobutylesters (Tab. 4).

Tab. 4: Darstellung von N-Benzyloxicarbonylglycylanilid aus O-(N-Benzyloxicarbonylglycyl)-O'-alkylcarbonaten und Anilin[25]

R'-C(=O)-O-R	Ausbeute % d. Th.
R = Äthyl	58
R = Isopropyl	49
R = Isobutyl	68
R = sek.-Butyl	70

R' = O-C(=O)-CH_2-NH-C(=O)-O-CH_2-C_6H_5

In dieser Arbeit wird am Beispiel der Umsetzung der O-(D, L-N-Dimethylleucyl)-O'-alkylcarbonate mit D(-)Phenylephrin der Einfluß der Alkoholgruppe untersucht (Tab. 5).

Im Äthyl-, n-Butyl- und Isobutylester befinden sich je drei Atome, im Isopropylester sechs Atome in 6-Position. Nach der Sechserregel von Newman[20] sollte daher die Umsetzung mit O-(D, L-N-Dimethylleucyl)-O'-isopropylcarbonat die beste Ausbeute ergeben.
Der Vergleich der Werte in der Spalte C der Tab. 5 zeigt[+], daß tatsächlich die Isopropylverbindung das günstigste Verhältnis Amid : Urethan liefert.

+) Für den Vergleich der einzelnen Umsetzungen wird das Urethan/Amid-Verhältnis herangezogen. Dieses Verhältnis ist zu allen Zeiten der Reaktion konstant (s. dazu Dissert. W. Zwez S. 101) und kann daher auch für einen Vergleich von unvollständig abgelaufenen Reaktionen herangezogen werden.

Tab. 5: Einfluß der Alkoholkomponente auf die Ausbeute von Aminosäureamid und Urethan bei der Umsetzung von O-(D, L-N-Dimethylleucyl)-O'-alkylcarbonaten mit D(-)Phenylephrin

R'-C(=O)-O-R	A	B	C
	Ausbeute Aminosäureamid %d. Th.	Ausbeute Urethan %d. Th.	Ausbeute Urethan / Ausbeute Aminosäureamid
R = Äthyl	36	51	1,41
R = Isopropyl	42	23	0,55
R = Butyl	21	71	3,38
R = Isobutyl	53	42	0,79
R = Phenyl	26	47	1,80

$$R' = O\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}\overset{\overset{N(CH_3)_2}{|}}{CH}\text{-}CH_2\text{-}CH(CH_3)_2$$

Dieser Wert unterscheidet sich jedoch nur wenig von dem des O-(D, L-N-Dimethylleucyl)-O'-isobutylcarbonats.

Eine sehr geringe Amidausbeute gibt O-(D, L-N-Dimethylleucyl)-O'-butylcarbonat; es müßte nach der Newman-Regel entsprechende Ergebnisse wie die O-(D, L-N-Dimethylleucyl)-O'-äthyl- und O-(D, L-N-Dimethylleucyl)-O'-isobutylcarbonate liefern.

Die Addition des D(-)Phenylephrins am O-(D, L-N-Dimethylleucyl)-O'-phenylcarbonat erfolgt vorwiegend am "falschen" Carbonyl-C-Atom. Diese Feststellung wurde auch von Th. Wieland und H. Bernhard[21] gemacht. Sie führen dies auf das Vorliegen eines konjugierten Systems zurück; als Elektronenakzeptor erhöht der Phenylrest die Polarisierung am "falschen" Carbonyl-C-Atom.

In weiteren Versuchen wurde überprüft, ob die zum Äthoxicarbonat vergleichsweise bessere Amid-Ausbeute beim Isobutoxicarbonat (1,41 : 0,79) auch beim Einsatz verschiedener N-Dimethylaminosäuren feststellbar ist. Es konnten keine wesentlichen Unterschiede gefunden werden (Tab. 6).

Tab. 6: Vergleich der Ausbeuten an N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrinen und Urethan bei der Verwendung von O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'-äthyl-(A) und O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'-isobutylcarbonaten (B)

Verb. Nr.	Verbindung	A		B	
		Ausbeute Amid % d. Th.	Ausbeute Urethan % d. Th.	Ausbeute Amid % d. Th.	Ausbeute Urethan % d. Th.
12	N-(L-N-DM-alanyl)-D(-) phenylephrin	22	28	22	32
14	N-(L-N-DM-valyl)-D(-) phenylephrin	6	94	3	97
19	N-(L-N-DM-leucyl)-D(-) phenylephrin	36	59	23	67
18	N-(L-N-DM-isoleucyl)-D(-) phenylephrin	0	100	0	95

Abkürzung: DM = Dimethyl

Die Ergebnisse der vorstehenden Versuche zeigen, daß durch eine Variation der Alkoholkomponente in den O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'-alkylcarbonaten keine nennenswerte Verbesserung der Amidausbeute erzielt werden kann.

2.2.2 Mischanhydride aus N-Dimethylaminosäuren und Trimethylessigsäure

Von der ersten Anwendung der Mischanhydride aus Aminosäuren und Carbonsäuren in der Peptidchemie wurde 1950 berichtet[26]. Neben Acetylchlorid werden Benzoylchlorid, Diphenylacetylchlorid und Isobutyrylchlorid verwendet[27)28)]. Der Mechanismus der Reaktion wurde von J. M. Tedder[29)] diskutiert. J. R. Vaughan und R. L. Osato[30)] ließen aus Benzyloxicarbonylglycin und einer großen Anzahl von Säurechloriden das gemischte Anhydrid entstehen, das sie mit Anilin umsetzten. Ausbeutevergleiche ergaben, daß α- und ß-verzweigte aliphatische Carbonsäuren wie Diäthylessigsäure, Trimethylessigsäure (Pivalonsäure) oder Isovaleriansäure sehr zufriedenstellende Ergebnisse bringen. In diesen verzweigten Säuren bewirkt der induktive und sterische Effekt der Alkylgruppen eine Bevorzugung des Aminangriffs auf

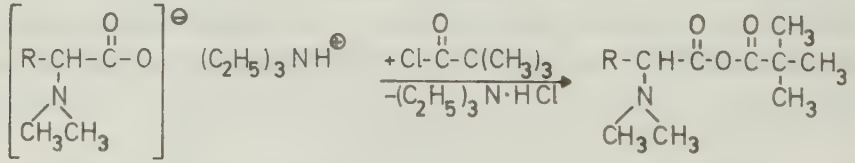
das Carbonyl-C-Atom der Aminosäure. Aromatische Säuren ergeben dagegen geringere Ausbeuten und weniger reine Produkte. M. Zaoral[31] setzte gemischte Anhydride aus Tosylaminosäuren und Pivalonsäure mit Aminosäuren in sehr guten Ausbeuten um. M. T. Leplawy und Mitarbeiter[32] synthetisierten nach dem gleichen Verfahren Peptide, die ∝-Methylalanin enthalten.

Gewöhnlich wird bei dieser Umsetzung das gemischte Anhydrid bei Temperaturen zwischen -5° und $+5^{\circ}$ hergestellt und dann mit der wässrigen Lösung des Natriumsalzes einer Aminosäure oder eines Peptids versetzt. Es werden 1 - 2 Std. Anhydridbildungszeit benötigt.

Durch die genannten Arbeiten angeregt, setzten wir die Mischanhydride aus N-Dimethylaminosäuren und Trimethylessigsäure mit D(-)Phenylephrin zu N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrinen um.

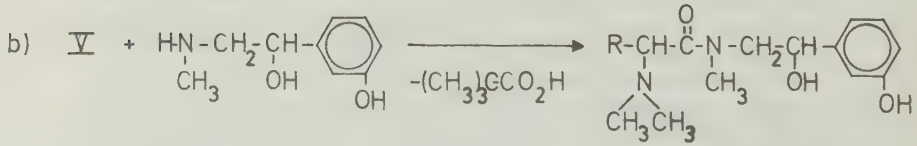
In unseren Versuchen werden äquimolare Mengen N-Dimethylaminosäure, Triäthylamin und Trimethylessigsäurechlorid in Tetrahydrofuran bei -15° zum gemischten Anhydrid (V) umgesetzt (a). Nach einer Aktivierungszeit von 4 Std. läßt man mit einer äquimolaren Menge D(-)Phenylephrin(III) (gelöst in 1 Äquivalent 1n NaOH) zu den Amiden (II) (b) reagieren (Reaktionszeit 16 Std. bei -15°). Die Reaktionen verlaufen racemisierungsfrei.

a)



V

b)



III II

R = Alkyl

Die Verwendung der Mischanhydride aus N-Dimethylaminosäuren und Trimethylessigsäure führte in der Regel zu einer erheblichen Verbesserung der Ausbeuten an N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrinen (Tab. 7).

Tab. 7: Vergleich der Ausbeuten an N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrinen bei der Umsetzung von D(-)Phenylephrin mit O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'-äthylcarbonaten (A) bzw. mit Mischanhydriden der N-Dimethylaminosäuren und Trimethylessigsäure (B)

Verb. Nr.	Verbindung	A Ausbeute % d. Th.	B Ausbeute % d. Th.
12	N-(L-N-Dimethylalanyl)-D(-)phenylephrin	22	62
14	N-(L-N-Dimethylvalyl)-D(-)phenylephrin	6	54
15	N-(D-N-Dimethylvalyl)-D(-)phenylephrin	15	83
16	N-(L-N-Dimethylnorvalyl)-D(-)phenylephrin	41	49
18	N-(L-N-Dimethylisoleucyl)-D(-)phenylephrin	0	80
19	N-(L-N-Dimethylleucyl)-D(-)phenylephrin	36	95
24	N-(D, L-N-Dimethylleucyl)-D(-)phenylephrin	36	64

Im Fall der Verbindung N-(D, L-N-Dimethylleucyl)-D(-)phenylephrin (Verb. Nr. 24, s. auch Tab. 5 S. 13) nahm die Ausbeute von 36 % d. Th. bei Verwendung des O-(D, L-N-Dimethylleucyl)-O'-äthylcarbonats auf 64 % d. Th. zu.

2.3 Versuche zur stereoselektiven Aminolyse

Bei der Reaktion eines racemischen Carbonsäureanhydrids mit einem chiralen Amin entstehen diastereomere Amide. W. Zwez[6] fand bei der Umsetzung von O-(D, L-N-Dimethylphenylalanyl)-O'-äthylcarbonat mit L-Ψ-Ephedrin ein Diastereomerenverhältnis (DLΨ : LLΨ) 2 : 1, das sich auch nicht bei der Variation der Aminolysedauer und der Temperatur änderte. Er erklärte dies mit der konkurrierenden Reaktion von

L-Ψ-Ephedrin mit der CO-Gruppe des Kohlensäureteils, die zu einer gleich schnellen Abnahme der beiden enantiomeren Anhydride im Reaktionsansatz führt.
Bei der Umsetzung verschiedener optisch aktiver Anhydride (O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'-äthylcarbonate und Mischanhydride aus N-Dimethylaminosäuren und Trimethylessigsäure) mit D(-)Phenylephrin fanden wir ebenfalls eine bevorzugte Bildung des D-Aminosäurederivats (Tab. 8).

Tab. 8: Aminolyse von optisch reinem Anhydrid des Typs R-CO-O-OC-C$(CH_3)_3$ (A) und R-CO-O-OC-O-C_2H_5 (B)

Verb. Nr.	Verbindung	Anhydridtyp A		Anhydridtyp B	
		Ausbeute % d. Th.	$\left[\frac{DD}{LD}\right]$	Ausbeute % d. Th.	$\left[\frac{DD}{LD}\right]$
12	N-(L-N-DM-alanyl)-D(-)phenylephrin			22	1,96
13	N-(D-N-DM-alanyl)-D(-)phenylephrin			43	
14	N-(L-N-DM-valyl)-D(-)phenylephrin	54	1,54	6	2,50
15	N-(D-N-DM-valyl)-D(-)phenylephrin	83		15	
16	N-(L-N-DM-norvalyl)-D(-)phenylephrin	49	1,43		
17	N-(D-N-DM-norvalyl)-D(-)phenylephrin	70			
19	N-(L-N-DM-leucyl)-D(-)phenylephrin			36	1,02
20	N-(D-N-DM-leucyl)-D(-)phenylephrin			37	

Abkürzung: DM = Dimethyl

Zur Überprüfung der Ergebnisse von Tab. 8 setzten wir O-(D,L-N-Dimethylaminoacyl)-O'-äthylcarbonate mit D(-)Phenylephrin um und trennten die entstehenden Diastereo-

merengemische durch Craig-Verteilung (Tab. 9, s. dazu Abschnitt 5.2).

Tab. 9: Verhältnis der Diastereomeren bei der Aminolyse von racemischem Anhydrid des Typs R-CO-O-OC-O-C_2H_5

Verb. Nr.	Verbindung	$\left[\frac{DD}{LD}\right]$
21	N-(D,L-N-DM-alanyl)-D(-)phenylephrin	1,76
23	N-(D,L-N-DM-norvalyl)-D(-)phenylephrin	2,67
24	N-(D,L-N-DM-leucyl)-D(-)phenylephrin	1,06

Abkürzung: DM = Dimethyl

Die vorstehenden Ergebnisse bestätigen die mit optisch reinen Anhydriden erzielten Befunde.

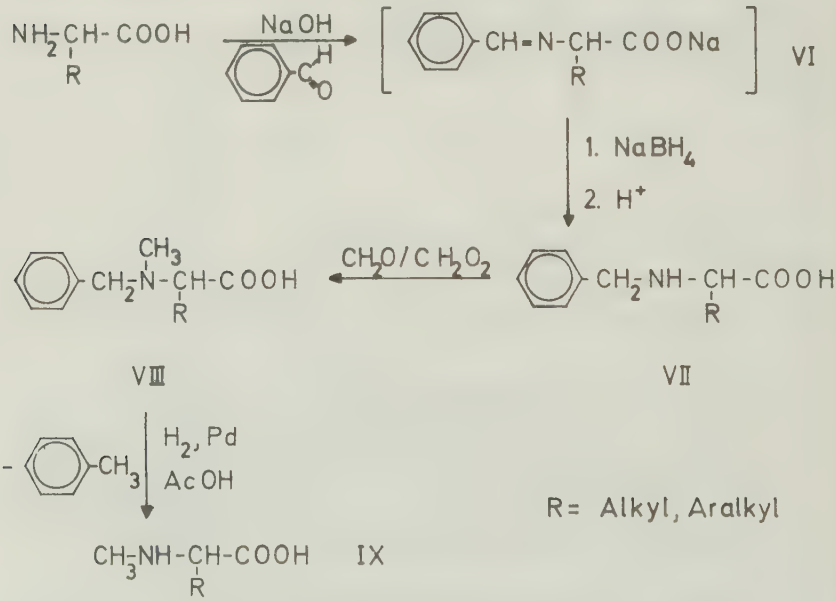
3. N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrine

3.1 Darstellung der N-Methylaminosäuren und N-geschützten Derivate

Bis jetzt sind N-Methylaminosäuren nicht als natürliche Bausteine von Hormonen und Proteinen aufgefunden worden, sie sind jedoch in zahlreichen Peptiden und Depsipeptiden mit antibiotischer Wirkung enthalten. So fand man L-N-Methylvalin in Enniatin B und in Actinomycinen, L-N-Methylleucin im Sporismolid I, L-N-Methylphenylalanin in Staphylomycin. Ferner besitzen die N-Methylaminosäuren eine gewisse Bedeutung bei der Konformationsaufklärung von Peptiden[33-35].

Racemische Methylaminosäuren herzustellen bereitet keine Schwierigkeiten[36]. Die klassische Darstellung der optisch aktiven Methylaminosäuren erfolgte nach der Methode von E. Fischer[37)38)]. Dabei werden Tosylaminosäuren mit Methyljodid oder Dimethylsulfat methyliert, die Tosylgruppe anschließend mit Natrium in Ammoniak oder mit siedender Salzsäure abgespalten. Die wenig schonenden Bedingungen der Darstellung verursachen die teilweise Racemisierung der Produkte[39)], sie müssen über die Salze optisch aktiver Basen gereinigt werden.

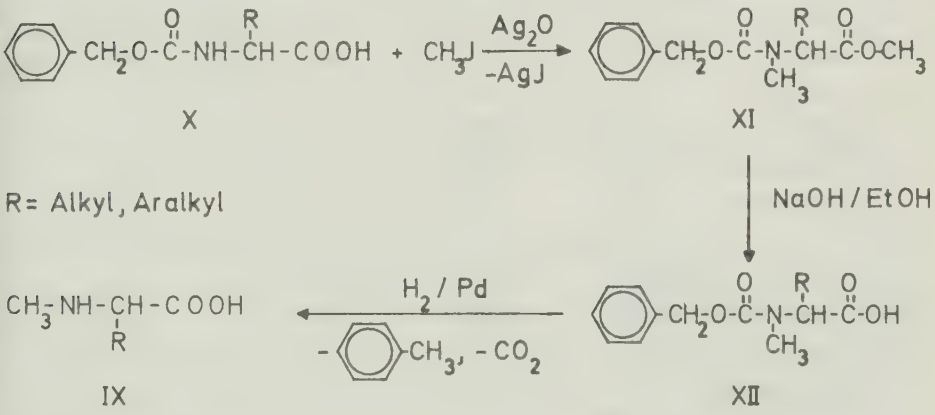
Methoden, die auf der Reaktion von Methylamin mit der entsprechenden α-Halogenfettsäure beruhen, sind in ihrer Anwendung begrenzt, da optisch aktive α-Halogenfettsäuren schwer zu erhalten sind, außerdem tritt während der Aminierung Walden-Umkehr ein. Einen großen Fortschritt in der Synthese der Methylaminosäuren brachte die Methode von P. Quitt [40)41)]. Sie benutzt das Prinzip der reduktiven Alkylierung, wobei als Aldehydkomponente Benzaldehyd verwendet wird. Durch die Umsetzung mit Benzaldehyd entstehen die Benzylidenverbindungen der optisch aktiven Aminosäuren (VI). Diese sind nur als Alkalisalze stabil und sind erstmals von M. Bergmann [42)43)] hergestellt worden. Sie racemisieren nicht [44)45)]. Die Benzylidenverbindungen werden nicht isoliert, sondern in situ mit Natriumborhydrid oder katalytisch zur N-Benzylverbindung (VII) reduziert. Wegen der geringen Wasserlöslichkeit am isoelektrischen Punkt sind die N-Benzylaminosäuren leicht zu isolieren. Die Benzylverbindung wird mit Formaldehyd/Ameisensäure nach Leukart-Wallach methyliert. Die katalytische Hydrierung der N-Benzyl-N-methylaminosäuren (VIII) ergibt die N-Methylaminosäuren (IX).



Ein gewisser Nachteil der Reaktion besteht darin, daß die gewonnene N-Methylaminosäure sehr häufig für peptidchemische Synthesen mit einer geeigneteren Gruppe als der Benzylgruppe geschützt werden muß, da der Einsatz von N-Benzyl-N-methyl-aminosäuren wenig vorteilhaft ist [46-48)].

Methylaminosäuren lassen sich auch durch Methylierung von N-Carbobenzoxiaminosäuren und anschließender hydrierender Spaltung herstellen. R.K. Olsen[49] benutzte diese Methode zur präparativen Darstellung von L-N-Methylalanin und L-N-Methylphenylalanin. Die Methylierung des Amid-Stickstoffs der N-Carbobenzoxiaminosäure (X) mit Methyljodid und Silberoxid in Dimethylformamid ergibt die entsprechenden N-Methylaminosäurederivate in ausgezeichneten Ausbeuten. Die ungeschützte Carboxylgruppe wird bei der Methylierung in den Methylester (XI) übergeführt. Die erhaltenen Methylester werden zu den N-geschützten N-Methylaminosäuren (XII) verseift, die im Gegensatz zu den N-Benzyl-N-methyl-aminosäuren gut für peptidchemische Umsetzungen geeignet sind.

Durch Hydrogenolyse der Schutzgruppe können die N-Methylaminosäuren (IX) erhalten werden.



In dieser Arbeit wird die Synthese neuer N-Benzyl-N-methyl-aminosäuren und N-Benzyloxicarbonyl-N-methyl-aminosäuren nach der Methode von P. Quitt[40] und R.K. Olsen[49] sowie deren hydrogenolytische Spaltung zu N-Methylaminosäuren beschrieben.

3.1.1 N-Benzyl-N-methyl-aminosäuren

In der folgenden Tabelle 10 sind die von uns nach der Methode von P. Quitt[40] hergestellten N-Benzyl- und N-Benzyl-N-methyl-aminosäuren aufgeführt.

Tab. 10: N-Benzyl- und N-Benzyl-N-methyl-aminosäuren

Aminosäure	N-Benzyl-aminosäure				N-Benzyl-N-methyl-aminosäure			
	Verb. Nr.	$[\alpha]_D^{22}$	Schmp. (°C)	Ausbeute % d. Th.	Ver. Nr.	$[\alpha]_D^{22}$	Schmp. (°C)	Ausbeute % d. Th.
D-Alanin	25	- 4,7°	255-7	63	39	+ 6,8°	189	74
D, L-Alanin	26		238-42 Z.	49	40		177/81 Z.	86
D, L-Phenylglycin	27		245	55	41		170/2	72
D-Valin	28	-20,3°	240 S.	75	42	-28,2°	158/9	80
D, L-Valin	29		258	72	43		140	90
L-Norvalin	30	+16,6°	265-70 Z.	49	44	+16,7°	172	80
D-Norvalin	31	-17,6°	240 S.	68	45	-17,7	171	83
D, L-Norvalin	32		256-8	45	46		135	87
D, L-Isoleucin	33		240	65	49		112/4	80
D-Leucin	34	-13,5°	248	32	47	-16,7°	187/8	78
D, L-Leucin	35		244-5	74	48		170	75
D, L-Norleucin	36		241-4	57	50		150/1	79
D-Phenylalanin	37	-31,3°	234-8 Z.	85	51	-19,9°	204/6	92
D, L-Phenylalanin	38		235-40	83	52		212	89

Abkürzungen: S. = Sublimation

Z. = Zersetzung

Die Benzylidenverbindungen (s. dazu 3.1., S. 19) wurden einheitlich durch Hydrierung mit Natriumborhydrid in die Benzylaminosäuren übergeführt. Die Methylierung erfolgte nach Leukart-Wallach mit Formaldehyd/Ameisensäure. Die in Tab. 10 aufgeführten Verbindungen sind noch nicht beschrieben.

3.1.2 N-Benzyloxicarbonyl-N-methyl-aminosäuren

Nach dem Verfahren von R. K. Olsen[49] wurden die in Tab. 11 zusammengestellten, noch nicht beschriebenen Verbindungen synthetisiert[+].

Dabei gelang durch Modifizierung des Verseifungsverfahrens auch eine direkte Darstellung der Valinderivate (Verb. Nr. 62, 63), ohne den Weg über den p-Nitrobenzylester gehen zu müssen, den R. K. Olsen[49] vorschlägt. Die Methylierung des N-Benzyloxicarbonyl-valin-p-nitrobenzylesters verläuft nur bei geringen Mengen (max. 3 mmol) und präziser Einhaltung der Reaktionsbedingungen erfolgreich.

Wir konnten durch wiederholte Verseifung der sterisch behinderten N-Benzyloxicarbonyl-N-methyl-valinmethylester mit jeweiliger Isolierung der freien N-geschützten N-Methyl-aminosäure dieses Problem lösen.

Tab. 11: N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuremethylester und N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuren

Aminosäure	N-(Cbo)-N-(methyl)-aminosäuremethylester			N-(Cbo)-N-(methyl)-aminosäure			
	Verb. Nr.	$[\alpha]_D^{22}$	Ausbeute % d. Th.	Verb. Nr.	$[\alpha]_D^{22}$	Schmp. (°C)	Ausbeute % d. Th.
D-Alanin	53	+30,5°	97	61	+30,7°	65-6	85
L-Valin	54	-86,9°	94	62	-87,5°	69-71	60
D-Valin	55	+89,5°	88	63	+86,7°	68	65
L-Norvalin	56	-35,7°	96	64	-25,3°	Öl	98
D-Norvalin	57	+36,5°	99	65	+25,5°	Öl	95
L-Leucin	58	-32,4°	98	66	-24,3°	74-5	97
D-Leucin	59	+29,8°	90	67	+21,6°	73-5	98
D-Phenylalanin	60	+63,8°	98	68	+66,7°	65-8	88

Abkürzung: Cbo = Benzyloxicarbonyl

+) Nach der Durchführung dieser Experimente stellte sich heraus, daß J. R. Coggins und N. L. Benoiton[50] eine Weiterentwicklung des Verfahrens von R. K. Olsen beschreiben. Sie setzen N-Acetyl-, N-Benzyl- und N-Benzyloxicarbonylderivate ali-

3.1.3 Hydrogenolytische Spaltung der N-Benzyl-N-methyl- und der N-Benzyloxicarbonyl-N-methyl-aminosäuren zu N-Methyl-aminosäuren

In Tab. 12 werden die durch Hydrogenolyse der Schutzgruppen gewonnenen N-Methylaminosäuren, die nach den Verfahren von P. Quitt und R.K. Olsen synthetisiert wurden, miteinander verglichen.

Tab. 12: Vergleich der Drehwinkel, Schmelzpunkte und Ausbeuten von N-Methylaminosäuren, hergestellt nach den Verfahren von P. Quitt und R.K. Olsen

N-Methyl-aminosäure	nach P. Quitt				nach R.K. Olsen			
	Verb. Nr.	$[\alpha]_D^{22}$	Schmp. (°C)	Ausbeute %d. Th.	Verb. Nr.	$[\alpha]_D^{22}$	Schmp. (°C)	Ausbeute % d. Th.
D-Alanin	78	-11,1°	235 S.	73	91	-14,8°	240 S.	13
L-Valin	+	+33,1°	250 S.	100	92	+32,8°	275 S.	48
D-Valin	79	-35,0°	270 S.	75	93	-33,7°	265 S.	50
D,L-Valin	80		270 S.	77				
L-Norvalin	81	+33,2°	255	78	94	+33,8°	230 S.	55
D-Norvalin	82	-34,8°	240 S.	82	95	-32,7°	240 S.	63
D,L-Norvalin	83		260 S.	38				
L-Leucin	+	+31,8°	200 S.	86	96	+31,6°	260 S.	86
D-Leucin	84	-33,3°	230 S.	75	97	-33,8°	255 S.	50
D,L-Leucin	85		260 S.	90				
D,L-Norleucin	86		257 S.	62				
D,L-Isoleucin	87		260 S.	69				
D,L-Phenylglycin	88		255 S.	58				
D-Phenylalanin	89	-27,8°	255 Z.	42	98	-27,0°	255 Z.	73
D,L-Phenylalanin	90		255	49				

+ : Werte nach[40]; Abkürzungen: S. = Sublimation; Z. = Zersetzung

---

phatischer Aminosäuren mit Natriumhydrid/Methyljodid in THF/DMF bei 80° zu den entsprechenden Methylestern um. Die Verseifung der N-geschützten N-Methylaminosäureester ergibt die N-Acetyl-, N-Benzyl- und N-Benzyloxicarbonyl-N-methylaminosäuren (Verb. Nr. 54, 62, 58, 66) in optisch reiner Form und in sehr guten Ausbeuten.

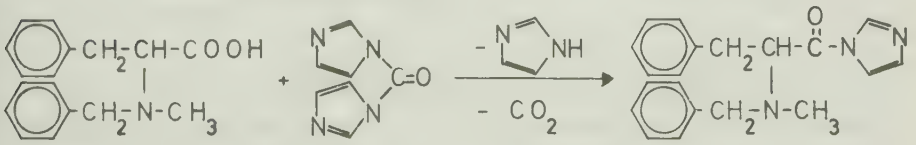
Nach den physikalischen Werten (Drehwinkel, Schmelzpunkt) sind die beiden Verfahren einander gleichwertig, die Ausbeuten liegen nach dem Verfahren von P. Quitt jedoch meistens höher als bei der Methode nach R.K. Olsen.
Der Reaktionsablauf der Hydrogenolyse der Schutzgruppe kann bei letzterem Verfahren leicht verfolgt werden, da man durch qualitativen Nachweis des bei der Reaktion entstehenden CO_2 (mit Bariumhydroxid) das Ende der Reaktion erkennen kann. Bei dem Verfahren nach P. Quitt muß man entweder die Reaktion nach Verbrauch der berechneten Menge Wasserstoff abbrechen (bei Hydrogenolyse im geschlossenen System) oder, wenn man im offenen System arbeitet, nach einer bestimmten Zeit die Reaktion beenden und die eventuell noch vorhandene N-Benzyl-N-methyl-aminosäure von der N-Methylaminosäure durch geeignete Maßnahmen (Ausschütteln, Kristallisation) trennen.

3.2 Umsetzung von N-Benzyl-N-methyl-aminosäuren mit D(-)Phenylephrin zu N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrinen

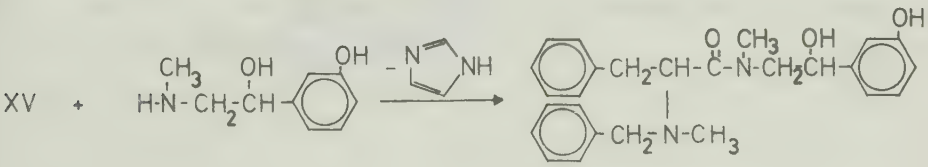
3.2.1 Vergleich verschiedener Synthesewege

Es wurden am Beispiel des N-Benzyl-N-methylphenylalanins verschiedene Methoden für die Herstellung von N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrinen erprobt:

1. 1,1'-Carbonyldiimidazol-Methode[51)]



XIII XIV XV



III XVI

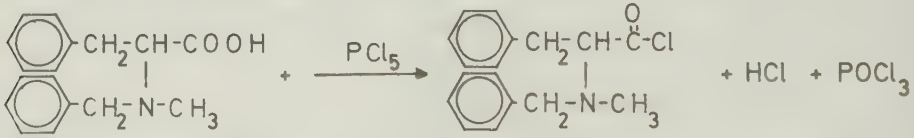
Die Versuchsbedingungen und Ausbeuten sind in Tab. 13 zusammengefaßt.

Tab. 13: Versuche zur Optimierung der CDI-Methode (0,01 Mol N-Benzyl-N-methyl-phenylalanin (XIII), 0,01 Mol 1,1'-Carbonyldiimidazol (XIV), 0,01 Mol D(-) Phenylephrin (III) gelöst in 10 ml 1n NaOH, THF)

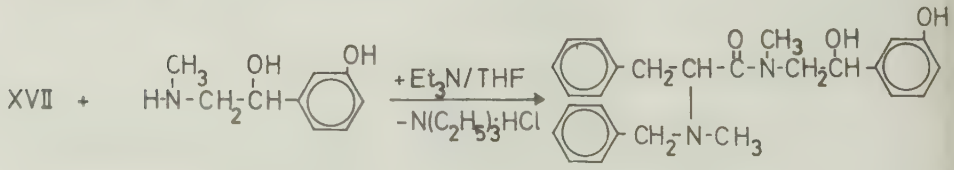
Versuch Nr.	Aktivierungs-zeit Std.	Temp. (°C)	Aminolyse-dauer Std.	Temp. (°C)	Ausbeute (XVI) % d. Th.
1	1	20-2	66	20-2	17
2	1	62	18	20-2	30
3	17	20-2	1	62	20
4	16	20-2	48	20-2	52

Die Ausbeuten bewegten sich bei konstanter Imidazolid (XV)-Bildungszeit (1 Std.) und variierter Aminolysezeit (18 - 66 Std.) zwischen 17 und 30 % d. Th. Nur bei extrem langer Dauer der Imidazolid-Bildung (16 Std.) und anschließender 48-stündiger Aminolyse konnte die Ausbeute auf 52 % d. Th. gesteigert werden.

2. Säurechloridverfahren[52-57)]



XIII XVII



III XVI

Die Versuchsbedingungen und Ausbeuten sind in Tab. 14 zusammengefaßt.

Tab. 14: Versuche zur Optimierung des Säurechloridverfahrens(0,01 Mol N-Benzyl-N-methylphenylalanin (XIII), 0,01 Mol PCl_5, Aminolysedauer 16 Std.)

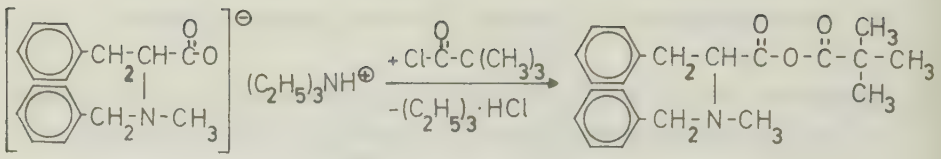
Versuch Nr.	Säurechlorid (XVII)-bildungszeit Min.	Temp. (°C)	Lösungsmittel	D(-)Phenylephrin (III) Mol	Temp. (°C)	Ausbeute XVI % d. Th.
1	45	50	Benzol	0,01	-15	0
2	60	20-2	$CHCl_3$	0,01	20-2	0
3	240	-15	$CHCl_3$	0,01	-15	10
4	15	0	CH_3COCl	nicht umgesetzt		
5	30	20-2	CH_3COCl	nicht umgesetzt		
6	45	50	THF	0,02	-15	20

Bei der Darstellung des Aminosäurechlorids mit PCl_5 trat generell eine starke Verkohlung auf, dies konnte auch nicht durch Veränderung der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Lösungsmittel) verhindert werden. Die Ausbeuten an Endprodukt stiegen nicht über 10 % d. Th., wenn das Säurechlorid und D(-)Phenylephrin im Verhältnis 1 : 1 eingesetzt wurden. Bei Verwendung von 2 Äquivalenten Amin konnten 20 % d. Th. N-(L-N-Benzyl-N-methylphenylalanyl)-D(-)phenylephrin erhalten werden.

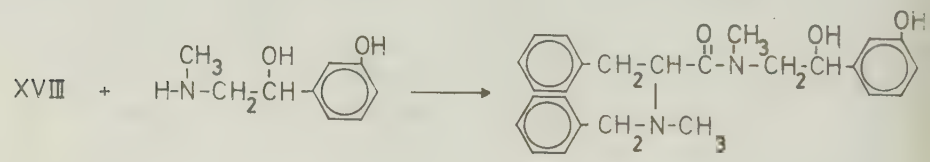
3. Anhydridverfahren[23)31-32)]

Unter den Bedingungen des Standardansatzes (s. Abschnitt 2. 2. 2) konnten bei genügend langer Aminolysedauer (40 Std. und mehr) Ausbeuten um 90 % d. Th. erzielt werden.

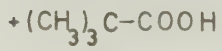
Der Einsatz des gemischten Anhydrids mit Trimethylessigsäure (XVIII) erwies sich also auch in diesem Fall als sehr vorteilhaft.



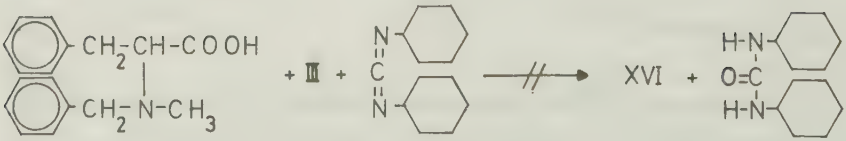
XVIII



III XVI



4. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid-Methode[58)]



XIX

Äquimolare Mengen N-Benzyl-N-methylphenylalanin und D(-)Phenylephrin wurden in THF suspendiert und auf -15° abgekühlt. Nach Zugabe von 1,2 Äquivalenten N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (XIX) wurde noch 4 Std. bei -15° gerührt. Nach 20 Std. bei

20° wurde aufgearbeitet. Es konnte keine meßbare Umsetzung festgestellt werden.

Zusammenfassung:

Durch die Unlöslichkeit der meisten N-Benzyl-N-methyl-aminosäuren in den bei der Peptidchemie am häufigsten verwendeten Lösungsmitteln und durch die starke sterische Hinderung dieser Aminosäuren bedingt, versagen fast alle Kupplungsmethoden. Lediglich die schon bei der Synthese der N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrine bewährte Methode der Umsetzung der gemischten Anhydride der Trimethylessigsäure brachte gute Ergebnisse.
Sie wurde deshalb zur Darstellung der N-(N-Benzyl-N-methylaminoacyl)-D(-)phenylephrine verwendet.

3.2.2 Synthese homologer N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrine nach der Anhydridmethode

Nach dieser Methode wird die N-benzylierte N-Methylaminosäure als Triäthylammoniumsalz bei -15° während 4 Std. in Tetrahydrofuran mit Trimethylacetylchlorid zum gemischten Anhydrid umgesetzt. Dieses läßt man mit D(-)Phenylephrin reagieren (40 - 48 Std., -15°). Nach der Aufarbeitung wird das Zwischenprodukt N-(N-Benzyl-N-methylaminoacyl)-D(-)phenylephrin dünnschichtchromatographisch auf seine Reinheit überprüft. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt durch katalytische Hydrierung (Palladium/Kohle).
Die Ergebnisse der Tab. 15 zeigen, daß nach diesem Verfahren eine befriedigende Umsetzung der N-Benzyl-N-methyl-aminosäuren möglich ist.
Schwierigkeiten bereitet jedoch die Abspaltung der Schutzgruppe, da durch die Anwendung des von P. Quitt[40] beschriebenen Lösungsmittels (90 %-ige Essigsäure) eine völlige Spaltung der Carbonamid-Bindung, wie wir am Beispiel der Verb. Nr. 76 feststellen konnten, eintritt. Durch Verwendung von Dioxan als Lösungsmittel (unter Zusatz von 1 Äquivalent HCl) konnten wir jedoch das Endprodukt in Ausbeuten von 5-84 % d. Th. erhalten.

Tab. 15: Ausbeuten an N-(N-Benzyl-N-methylaminoacyl)-D(-)phenylephrinen und N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrinen nach dem unter 3. 2. 2 beschriebenen Verfahren

Verb. Nr.	N-(N-Benzyl-N-methylaminoacyl)-D(-)phenylephrin	Ausbeute % d. Th.	N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrin	Ausbeute % d. Th.
70	N-(L-N-Benzyl-N-methylvalyl)-D(-)phenylephrin	69	N-(L-N-Methylvalyl)-D(-)phenylephrin	5
72	N-(L-N-Benzyl-N-methylnorvalyl)-D(-)phenylephrin	77	N-(L-N-Methylnorvalyl)-D(-)phenylephrin	28
74	N-(L-N-Benzyl-N-methylleucyl)-D(-)phenylephrin	87	N-(L-N-Methylleucyl)-D(-)phenylephrin	40
76	N-(L-N-Benzyl-N-methylphenylalanyl)-D(-)phenylephrin	90	N-(L-N-Methylphenylalanyl)-D(-)phenylephrin	84

3.3 Umsetzung von N-Benzyloxicarbonyl-N-methyl-aminosäuren mit D(-)Phenylephrin zu N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrinen

Die Synthese erfolgt wie oben beschrieben; statt N-Benzyl-N-methylaminosäuren werden N-Benzyloxicarbonyl-N-methyl-aminosäuren zur Anhydridbildung eingesetzt. Das angeführte Verfahren eignet sich hervorragend für die Darstellung der N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrine. Die Reinigung der Zwischenprodukte ist einfach, die Ausbeuten sind in fast allen Fällen quantitativ (Tab. 16).

Tab. 16: Ausbeuten an N-(N-Benzyloxicarbonyl-N-methylamincacyl)-D(-)phenylephrinen und N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrinen

N-(N-Cbo-N-methylaminoacyl)-D(-)phenylephrin	Ausbeute % d. Th.	Verb. Nr.	N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrin	Ausbeute % d.Th.
N-(D-N-Cbo-N-methylalanyl)-D(-)phenylephrin	98	69	N-(D-N-Methylalanyl)-D(-)phenylephrin	65
N-(L-N-Cbo-N-methylvalyl)-D(-)phenylephrin	95	70	N-(L-N-Methylvalyl)-D(-)phenylephrin	85
N-(D-N-Cbo-N-methylvalyl)-D(-)phenylephrin	98	71	N-(D-N-Methylvalyl)-D(-)phenylephrin	72
N-(L-N-Cbo-N-methylnorvalyl)-D(-)phenylephrin	98	72	N-(L-N-Methylnorvalyl)-D(-)phenylephrin	66
N-(D-N-Cbo-N-methylnorvalyl)-D(-)phenylephrin	69	73	N-(D-N-Methylnorvalyl)-D(-)phenylephrin	73
N-(L-N-Cbo-N-methylleucyl)-D(-)phenylephrin	98	74	N-(L-N-Methylleucyl)-D(-)phenylephrin	98
N-(D-N-Cbo-N-methylleucyl)-D(-)phenylephrin	94	75	N-(D-N-Methylleucyl)-D(-)phenylephrin	73
N-(L-N-Cbo-N-methylphenylalanyl)-D(-)phenylephrin	84	76	N-(L-N-Methylphenylalanyl)-D(-)phenylephrin	94
N-(D-N-Cbo-N-methylphenylalanyl)-D(-)phenylephrin	95	77	N-(D-N-Methylphenylalanyl)-D(-)phenylephrin	81

Abkürzung: Cbo = Benzyloxicarbonyl

Bei der Abspaltung der Schutzgruppe (Dioxan/HCl, relativ kurze Reaktionszeit) konnte keine Spaltung der Peptidbindung festgestellt werden.

3.4 Vergleich der Synthesen nach 3.2 und 3.3

Die beiden Verfahren unterscheiden sich in ihren Ausgangsverbindungen, es wurden N-Benzyl-N-methyl-aminosäuren bzw. N-Benzyloxicarbonyl-N-methyl-aminosäuren eingesetzt. Tab. 17 vergleicht die Ergebnisse hinsichtlich der physikalischen Werte

(Drehwinkel, Schmelzpunkt) und der Gesamtausbeuten.

Tab. 17: Vergleich der Drehwinkel, Schmelzpunkte und Gesamtausbeuten der nach 3.2 und 3.3 gewonnenen N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrine

Verb. Nr.	Verbindung		$[\alpha]_D^{22}$ (Äthanol)	Schmp. (°C)	Gesamtausbeute+) % d. Th.
70	N-(L-N-Methylvalyl)-	C	-19,8°	208-10	80
	D(-)phenylephrin x HCl	D	-20,4°	205-7	35
72	N-(L-N-Methylnorvalyl)-	C	-33,7°	152-5	65
	D(-)phenylephrin x HCl	D	-33,0°	148-53	21
74	N-(L-N-Methylleucyl)-	C	-12,6°	142	96
	D(-)phenylephrin	D	-12,9°	138	35
76	N-(L-N-Methylphenylalanyl)	C	+30,2°	Harz	79
	D(-)phenylephrin	D	+28,1°	Harz	75

+) bezogen auf eingesetztes D(-)Phenylephrin

C: Verfahren nach 3.3

D: Verfahren nach 3.2

Ergebnisse:

1. Die aus den gemischten Anhydriden von N-Benzyl-N-methyl-aminosäuren (Verfahren D) bzw. N-Benzyloxicarbonyl-N-methyl-aminosäuren (Verfahren C) und Trimethylessigsäure gewonnen N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrine stimmen in ihren Drehwinkeln und Schmelzpunkten überein. Beide Umsetzungen verlaufen racemisierungsfrei (s. dazu Abschnitt 5.).
2. Die ungünstigen Reaktionsbedingungen bei der Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe (lange Reaktionszeiten) sind für die geringen Ausbeuten nach Verfahren D verantwortlich.

   Deshalb ist das Verfahren C zur Synthese der N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrine vorzuziehen.

4. N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine

Über die Synthese von N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrinen aus N-Phthalyl-aminosäurechloriden und D(-)Phenylephrin (Säurechloridverfahren) wurde bereits durch unseren Arbeitskreis berichtet[3].

In dieser Arbeit werden im Vergleich zum Säurechloridverfahren folgende Methoden auf ihre Brauchbarkeit zur Herstellung von N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrinen geprüft:

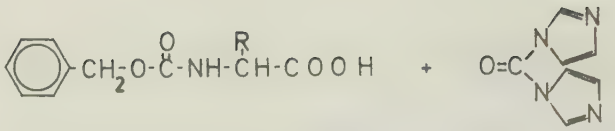
1. Umsetzung von Imidazoliden der N- Benzyloxicarbonyl -aminosäuren mit D(-)Phenylephrin (CDI-Verfahren).
2. Umsetzung der gemischten Anhydride von N-Benzyloxicarbonyl-aminosäuren und Trimethylessigsäure (Pivalonsäure) mit D(-)Phenylephrin (Anhydrid-Verfahren).

4.1 CDI-Verfahren

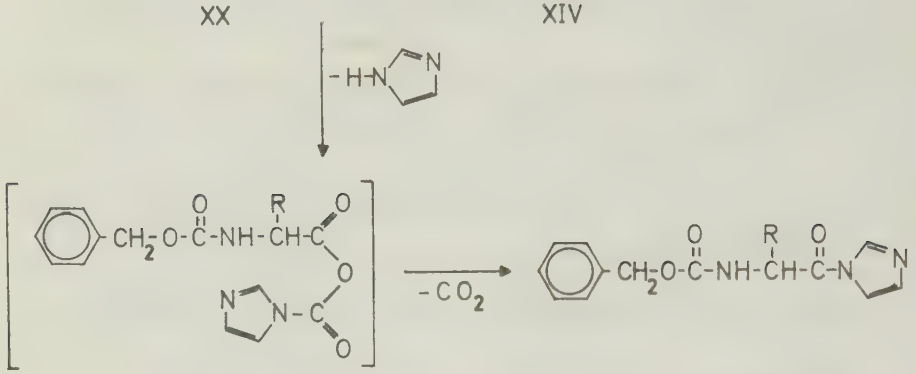
Grundlegende Arbeiten über Synthesen mit heterocyclischen Amiden führten H. A. Staab und Mitarbeiter[59-64] durch.
G. W. Anderson[65] und R. Paul[51] benutzten als erste das Kupplungsreagenz 1,1'-Carbonyldiimidazol in der Peptidchemie.
Beim CDI-Verfahren werden N-geschützte Aminosäuren oder Peptide in einem wasserfreien, indifferenten Lösungsmittel mit der äquimolaren Menge 1,1'-Carbonyldiimidazol (XIV) umgesetzt. Nach Beendigung der CO_2-Entwicklung fügt man die freie Aminosäure, den Peptidester bzw. im vorliegenden Fall das Phenolalkanolamin (III) zu. Ein Überschuß an 1,1'-Carbonyldiimidazol ist zu vermeiden, da es mit dem überschüssigen Amin unter Bildung von substituiertem Harnstoff reagieren würde (XXIV).
Paul[51] und Anderson[65] nehmen an, daß die Imidazolidbildung (XXII) über ein gemischtes Anhydrid (XXI) abläuft, das jedoch bis jetzt nicht isoliert werden konnte.

Die kurzen Reaktionszeiten, die hohen Ausbeuten und der geringe präparative Aufwand der Methode veranlaßten uns, dieses Verfahren zur Synthese der N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine (XXIII) heranzuziehen (Tab. 18).

a)

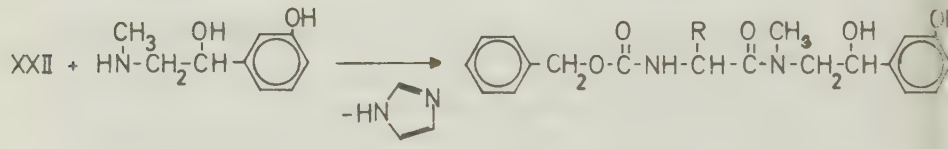


XX XIV

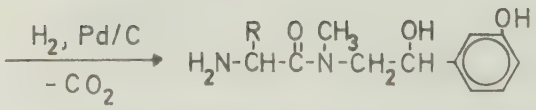


XXI XXII

b)

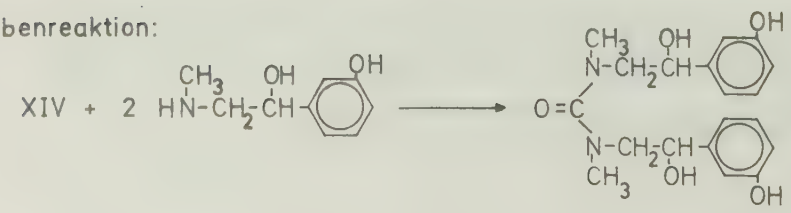


c)



XXIII

Nebenreaktion:



R= Alkyl, Aralkyl

XXIV

Tab. 18: N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine nach der CDI-Methode

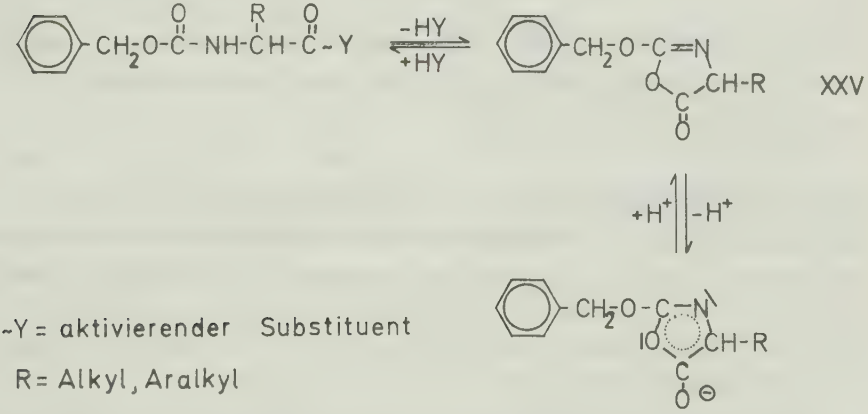
Verb. Nr.	Verbindung	$[\alpha]_D^{22}$	Schmp. (°C)	Ausbeute % d. Th.	
				A	B
107	N-(L-Valyl)-D(-)phenylephrin x HCl	- 8,4°	212-4	78	88
111	N-(L-Leucyl)-D(-)phenylephrin x HCl	-37,4°	197-9	79	20
113	N-(L-Phenylalanyl)-D(-)phenylephrin x HCl	+18,4°	213-4	76	93
114	N-(D-Phenylalanyl)-D(-)phenylephrin x HCl	-80,4°	186	25	10

A: N-(N-Benzyloxicarbonyl-aminoacyl)-D(-)phenylephrin (Zwischenprodukt)

B: N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrin

Für das CDI-Verfahren wurde der Benzyloxicarbonyl-Rest als Schutzgruppe verwendet.

H. Determann[66] beschrieb die geringe Anfälligkeit der N-Benzyloxicarbonyl-aminosäuren (XX) gegenüber Racemisierung durch Oxazolinonbildung (XXV).



Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgte durch Hydrogenolyse (Palladium/Kohle, Dioxan/HCl, kurze Reaktionszeit, keine Spaltung der Carbonamid-Bindung).

4.2 Anhydrid-Verfahren

Dieses Verfahren ist ausführlich in den Abschnitten 2.2 und 3.3 beschrieben.

Tab. 19: N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine nach dem Anhydrid-Verfahren

Verb. Nr.	Verbindung	$[\alpha]_D^{22}$	Schmp. (°C)	Ausbeute % d. Th.	
				A	B
105	N-(L-Alanyl)-D(-)phenylephrin	-27,9°	Harz	90	47
106	N-(D-Alanyl)-D(-)phenylephrin	-33,7°	Harz	90	54
107	N-L-Valyl)-D(-)phenylephrin x HCl	- 9,1°	225	95	71
108	N-(D-Valyl)-D(-)phenylephrin	-64,8°	Harz	88	92
109	N-(L-Norvalyl)-D(-)phenylephrin	+12,8°	Harz	95	78
110	N-(D-Norvalyl)-D(-)phenylephrin	-37,2°	Harz	94	95
111	N-(L-Leucyl)-D(-)phenylephrin x HCl	-37,4°	195-6	94	65
112	N-(D-Leucyl-D(-)phenylephrin	-32,3°	Harz	98	60
113	N-(L-Phenylalanyl)-D(-)phenylephrin x HCl	+17,9	224-5	78	54
114	N-(D-Phenylalanyl)-D(-)phenylephrin x HCl	-82,2	187-8	88	60

A: N-(N-Benzyloxicarbonyl-aminoacyl)-D(-)phenylephrin (Zwischenprodukt)

B: N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrin

Nach diesem Verfahren wird die N-Benzyloxicarbonyl-aminosäure als Triäthylammoniumsalz bei -15° in Tetrahydrofuran mit Trimethylacetylchlorid zum gemischten Anhydrid umgesetzt. Dieses läßt man anschließend mit D(-)Phenylephrin reagieren.

4.3 Vergleich der Ergebnisse aus 4.1 und 4.2 mit dem Säurechlorid-Verfahren

Tab. 20: N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine nach dem Säurechlorid-Verfahren[3)]

Verb. Nr.	Verbindung	$[\alpha]_D^{22}$	Schmp. (°C)	Ausbeute % d. Th.	
				A	B
107	N-(L-Valyl)-D(-)phenylephrin x HCl	- 8,65°	212-3	85	70
111	N-(L-Leucyl)-D(-)phenylephrin x HCl	-37,3°	195-61	80	75
113	N-(L-Phenylalanyl)-D(-)phenylephrin x HCl	+17,8°	212-4	81	75
114	N-(D-Phenylalanyl)-D(-)phenylephrin x HCl	-78,1°	188-92	80	74

A: N-(N-Phthalyl-aminoacyl)-D(-)phenylephrin (Zwischenprodukt)

B: N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrin

1. In Bezug auf den racemisierungsfreien Verlauf stehen die beiden neuen Verfahren dem Säurechloridverfahren nicht nach. In einigen Fällen konnte eine Verbesserung des Drehwinkels der Verbindungen erzielt werden.
2. Beim Anhydridverfahren sind die Ausbeuten des Acylierungsschrittes und der Schutzgruppenabspaltung denen der Säurechloridmethode gleichwertig. Die N-Benzyloxicarbonylierung der Aminosäuren kann durch eine einfache Synthese und in ausgezeichneten Ausbeuten erzielt werden. Im Gegensatz zum Säurechloridverfahren ergeben sich keine Schwierigkeiten bei der Reinigung des Zwischenproduktes (Hydrolyse des Phthalimidringes) und bei der Abspaltung der Schutzgruppe (Rückspaltung der Carbonamidbindung).
3. Beim CDI-Verfahren entstehen mit Ausnahme von Verb. Nr. 114 in guten Ausbeuten N-(N-Benzyloxicarbonylaminoacyl)-D(-)phenylephrine. Die DC-Untersuchung zeigt jedoch, daß die Rohprodukte durch verschiedene Nebenprodukte verunreinigt sind. Dabei handelt es sich vermutlich um Verbindungen, die durch Reaktion der ungeschützten alkoholischen und phenolischen Hydroxylgruppen mit dem Imidazolid entstanden sind. Da die Zwischenprodukte als Öle anfallen, bereitet

ihre Reindarstellung Schwierigkeiten. Die durch Hydrogenolyse daraus gewonnenen N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine konnten nur in den in Tab. 18 aufgeführten Fällen als Hydrochloride kristallin und analysenrein erhalten werden. In allen anderen Fällen bildeten sich schmierige Rückstände. Die Darstellung der reinen Verbindungen war in diesen Fällen nicht möglich.

Aus diesem Grund ist die CDI-Methode trotz einiger guter Ergebnisse für die Darstellung der N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine weniger geeignet.

5. Nachweis der optischen Reinheit

Zur Überprüfung des racemisierungsfreien Verlaufs einer Synthese wird neben Gaschromatographie, fraktionierter Kristallisation, Papierchromatographie und Dünnschichtchromatographie die kernmagnetische Resonanz und das Verteilungsverfahren nach Craig verwendet.

Bei der Synthese von N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrinen ist eine Racemisierung der Aminosäurekomponente denkbar. Ein solcher Vorgang wird durch Basen katalysiert, sie sind bei den benutzten Syntheseverfahren in den Reaktionsansätzen enthalten. Die zur Racemisierung führende Abspaltung des α-H-Atoms ist durch die benachbarte Carbonylgruppe begünstigt[15].

Bei allen in dieser Arbeit beschriebenen N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrinen konnte ein racemisierungsfreier Syntheseverlauf durch DC, Craig-Verteilung[67] und NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden.

5.1 Dünnschichtchromatographie

W. Endres[3] konnte durch DC-Untersuchungen einen racemisierungsfreien Verlauf der Anhydridmethode bei der Synthese verschiedener N-(Aminoacyl)-phenylalkylamine nachweisen. Er fand bei Verwendung von optisch reinen Ausgangsverbindungen weder Diastereomere der geschützten noch solche der freien N-(Aminoacyl)-phenylalkylamine. Dabei gelingt der Nachweis zweier Diastereomerer noch bei einem Konzentrationsunterschied von $\sim 1 \cdot 10^{-6}$ zu $\sim 1 \cdot 10^{-4}$ g. Die Nachweisgrenze liegt bei ca. $0,9 - 0,2 \cdot 10^{-6}$ g.

Es gelang in dieser Arbeit bei Verwendung von nur zwei Fließmittelsystemen 8 Diastereomerenpaare zu trennen (Tab. 21). Dieses Ergebnis läßt mit einiger Berechtigung erwarten, daß durch Entwicklung weiterer Fließmittelsysteme für die übrigen N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine eine dünnschichtchromatographische Trennung möglich ist.

Tab. 21: Dünnschichtchromatographische Trennung von diastereomeren N-(N-Dimethylaminoacyl)-, N-(N-Methylaminoacyl)- und N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrinen

Verb. Nr.	Verbindung	Rf_D +)	Rf_E +)
107	N-(L-Valyl) -D(-)phenylephrin		0,43
108	N-(D-Valyl) - "		0,48
109	N-(L-Norvalyl) -D(-)phenylephrin	0,69	
110	N-(D-Norvalyl) - "	0,74	
113	N-(L-Phenylalanyl) -D(-)phenylephrin	0,70	
114	N-(D-Phenylalanyl) - "	0,76	
72	N-(L-N-Methylnorvalyl) -D(-)phenylephrin		0,27
73	N-(D-N-Methylnorvalyl) - "		0,32
76	N-(L-N-Methylphenylalanyl) -D(-)phenylephrin		0,42
77	N-(D-N-Methylphenylalanyl) - "		0,48
12	N-(L-N-Dimethylalanyl) -D(-)phenylephrin	0,68	0,27
13	N-(D-N-Dimethylalanyl) - "	0,74	0,35
16	N-(L-N-Dimethylnorvalyl) -D(-)phenylephrin		0,42
17	N-(D-N-Dimethylnorvalyl) - "		0,57
19	N-(L-N-Dimethylleucyl) -D(-)phenylephrin	0,75	0,65
20	N-(D-N-Dimethylleucyl) - "	0,80	0,70

+) Rf_D und Rf_E: Bedingungen der Rf-Werte-Ermittlung s. experimenteller Teil Abschnitt 8.10

5.2 Craig-Verteilung[67)]

Die Craig-Verteilung bietet bei genügend großen ß-Werten der Diastereomeren die Möglichkeit einer Trennung im präparativen Maßstab. H. Schönenberger und R. Brinkmann[68)] gelang auf diese Weise die Auftrennung der acht diastereomeren N-(N-Dimethylphenylalanyl)-ephedrine. W. Endres[3)] berichtet von der erfolgreichen Verteilung des N-(D, L-N-Dimethylphenylalanyl)-D(-)phenylephrin.

In dieser Arbeit wird die Trennung weiterer diastereomerer N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrine durchgeführt. Die Diastereomerengemische wurden durch Umsetzung von racemischen O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'-äthylcarbonaten mit D(-) Phenylephrin gewonnen (s. Abschnitt 8.2).

Zunächst wurde der für die Verteilung günstigste pH-Bereich (symmetrische Lage des Verteilungskoeffizienten zum Wert 1) ermittelt (s. dazu Abschnitt 8.10).

Um den Einfluß verschiedener Puffersysteme auf die ß-Werte abschätzen zu können, wurden dann am Beispiel der Diastereomeren N-(L-N-Dimethylleucyl)-D(-)phenylephrin und N-(D-N-Dimethylleucyl)-D(-)phenylephrin die Verteilungskoeffizienten bestimmt (Tab. 22).

Tab. 22: Abhängigkeit der Verteilungskoeffizienten von N-(L-N-Dimethylleucyl)-(Verbindung Nr. 19) und N-(D-N-Dimethylleucyl)-D(-)phenylephrin (Verb. Nr. 20) im System Chloroform/Methanol/Puffer pH=6,5 (10:1:9 Vol. Tle.) von der Art des Puffersystems

Verb. Nr.	Puffersystem	K	ß
19 20	m/10 Citronensäure/ m/10 Na-citrat	2,66 5,77	2,17
19 20	m/15 KH_2PO_4 /m/15 Na_2HPO_4 (Sörensen-Puffer)	1,09 4,21	3,86
19 20	m/5 Tris-Maleat n/5 NaOH	1,28 4,55	3,55
19 20	m/10 Citronensäure/ m/5 Na_2HPO_4 (Mc Ilvain-Puffer)	0,39 2,31	5,92

(Zeichenerklärung s. nächste Seite)

Abkürzungen: K = Verteilungskoeffizient = $\frac{c_l}{c_s}$

c_l = Substanzkonzentration in der leichten Phase

c_s = Substanzkonzentration in der schweren Phase

ß = Trennfaktor $K_{DD} : K_{LD}$

Der Trennfaktor war im System Chloroform/Methanol/Mc Ilvain-Puffer (10 :1 : 9 Vol. Tle.) am größten.

Die Trennversuche mit N-(D, L-N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrinen im obigen Lösungsmittelsystem ergaben die Aufteilung der diastereomeren Alanin-, Norvalin- und Leucinderivate (Tab. 23, Abb. 1-3).

Tab. 23: Auftrennung der diastereomeren N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrine durch Craig-Verteilung (n = 100, V = 1, LS = Chloroform/Methanol/Mc Ilvain-Puffer 10 : 1 : 9 Vol. Tle., Temp. 20/4°)

Verb. Nr.	Verbindung	pH Puffer	r_{max}	r_{min}	K	ß	$\left[\frac{DD}{LD}\right]$
12	N-(L-N-DM-alanyl)-D(-)phenylephrin	8,4	93	83-85	0,08	9,25	1,76
13	N-(D-N-DM-alanyl)-D(-)phenylephrin		57		0,74		
16	N-(L-N-DM-norvalyl)-D(-)phenylephrin	7,4	73	50-60	0,37	5,30	2,67
17	N-(D-N-DM-norvalyl)-D(-)phenylephrin		32		1,96		
19	N-(L-N-DM-leucyl)-D(-)phenylephrin	6,5	69	44-59	0,39	5,92	1,06
20	N-(D-N-DM-leucyl)-D(-)phenylephrin		30		2,31		

Abkürzungen: DM = Dimethyl; n = Zahl der Verteilungsschritte;
V = Volumenverhältnis $V_l : V_s$; V_l = Volumen der leichten Phase
V_s = Volumen der schweren Phase

K = Verteilungskoeffizient; ß = Trennfaktor $K_{DD} : K_{LD}$;

r_{max} = Lage des Maximums einer Verteilungskurve

r_{min} = Lage des Minimums einer Verteilungskurve

$\left[\frac{DD}{LD}\right]$ = molares Diastereomerenverhältnis

LS = Lösungsmittelsystem

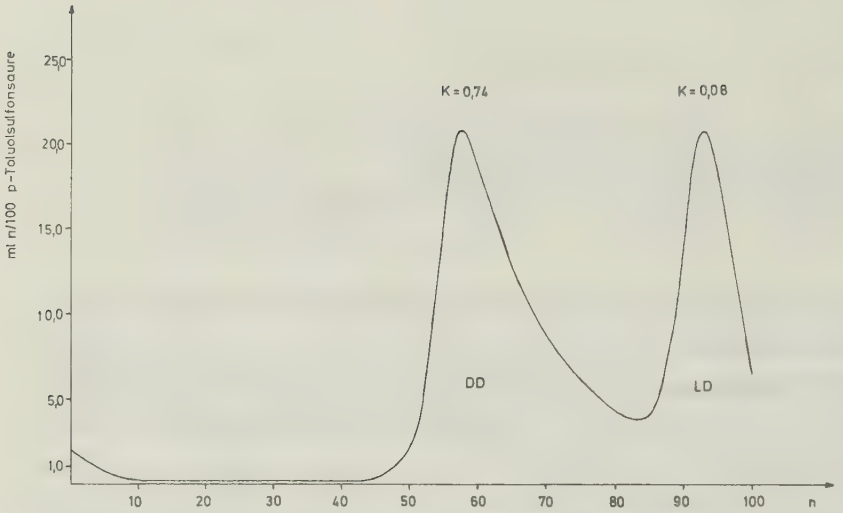


Abb. 1: Verteilung von (D, L-N-Dimethylalanyl)-D(-)phenylephrin im System Chloroform/Methanol/Mc Ilvain-Puffer pH=8,4 (10 : 1 : 9 Vol. Tle.); Temp. 22-4°; Volumenverhältnis : Oberphase 25 ml, Unterphase 25 ml; Methode: Craig-Grundprozeß mit 100 Verteilungsschritten

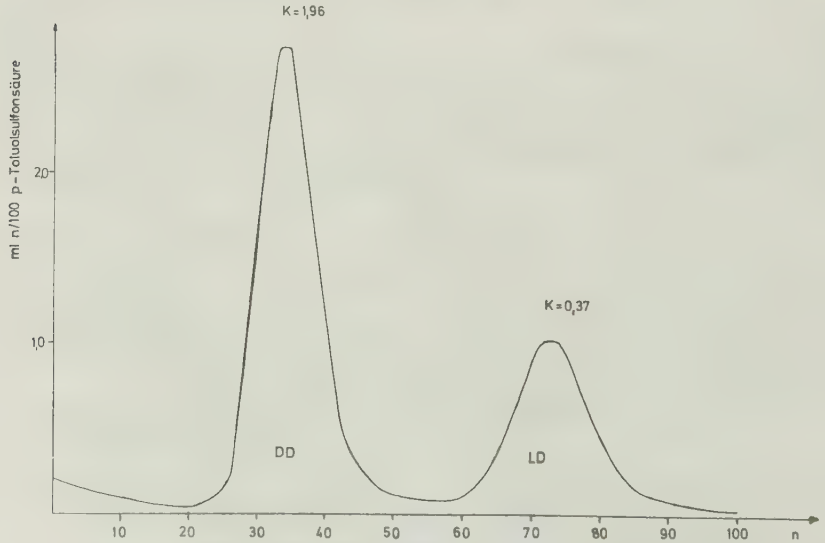


Abb. 2: Verteilung von (D, L-N-Dimethylnorvalyl)-D(-)phenylephrin im System Chloroform/Methanol/Mc Ilvain-Puffer pH=7,4 (10 : 1 : 9 Vol. Tle.); Temp. 22-4°; Volumenverhältnis: Oberphase 25 ml, Unterphase 25 ml; Methode Craig-Grundprozeß mit 100 Verteilungsschritten

Die Trennung von N-(D, L-N-Dimethylvalyl)-D(-)phenylephrin war mit 100 Verteilungsschritten nicht möglich (K_{DD} = 0,95, K_{LD} = 0,66, ß = 1,44, pH = 8,1). Bei diesem ß-Wert wären für eine 99 %-ige Auftrennung 1096 Verteilungsschritte notwendig.

Die Identifizierung der Diastereomeren erfolgte durch Vergleich der Drehwinkel (Tab. 24) mit Verbindungen, die aus optisch reinem Material hergestellt wurden.

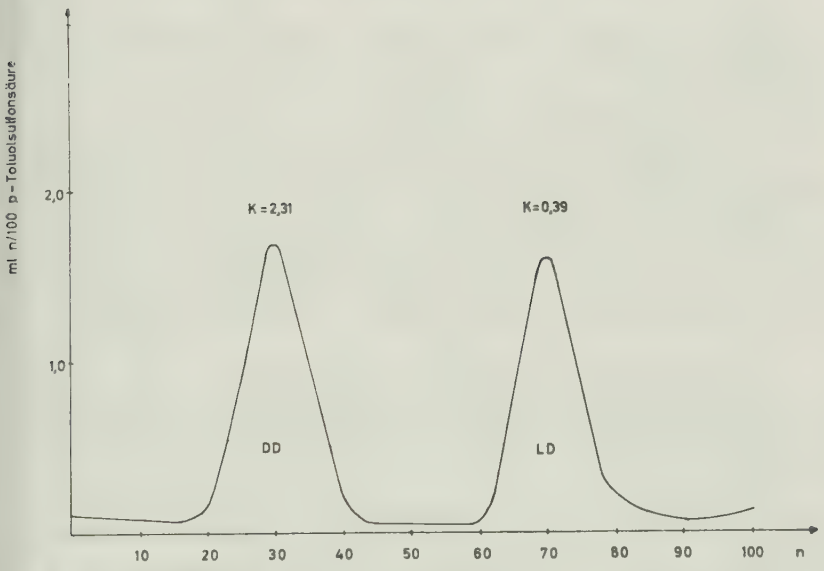


Abb. 3: Verteilung von (D, L-N-Dimethylleucyl)-D(-)phenylephrin im System Chloroform/Methanol/Mc Ilvain-Puffer pH=6,5 (10 : 1 : 9 Vol. Tle.); Temp. 22-4°; Volumenverhältnis : Oberphase 25 ml, Unterphase 25 ml; Methode: Craig-Grundprozeß mit 100 Verteilungsschritten

Tab. 24: Vergleich der Drehwinkel, Schmelzpunkte und Analysen bei Diastereomerenpaaren, die sowohl durch Synthese aus optisch aktivem Material als auch durch Craig-Verteilung von Diastereomerengemischen bei Verwendung racemischer Aminosäuren dargestellt wurden

Verb. Nr.		Verbindung	$[\alpha]_D^{22}$ (Äthanol)		Schmp. (°C)		Analysen berechneter Wert			Analysen gefundener Wert		
			S	V	S	V	C	H	N	C	H	N
12	S	N-(L-N-DM-alanyl)-D(-)phenylephrin·HCl	-73,2°		207-8		55,5	7,64	9,24	54,8	7,72	9,00
12	V	N-(L-N-DM-alanyl)- ~		-72,9°		217-8				55,2	7,60	9,17
13	S	N-(D-N-DM-alanyl)- ~	-31,6°		196					55,2	7,71	8,88
13	V	N-(D-N-DM-alanyl)- ~		-31,6°		203-4				55,2	7,73	9,30
16	S	N-(L-N-DM-norvalyl)-D(-)phenylephrin·HCl	-41,1°		182-4		58,1	8,22	8,46	57,6	8,12	8,40
16	V	N-(L-N-DM-norvalyl)- ~		-40,8°		187-8				58,2	8,07	8,38
17	S	N-(D-N-DM-norvalyl)- ~	-50,1°		159-60					57,4	8,14	8,25
17	V	N-(D-N-DM-norvalyl)- ~		-50,9°		166-7				57,9	8,20	8,43
19	S	N-(L-N-DM-leucyl)-D(-)phenylephrin·HCl	-32,5°		211-3		59,3	8,48	8,13	59,0	8,52	8,03
19	V	N-(L-N-DM-leucyl)- ~		-32,0°		209-11				59,2	8,52	8,11
20	S	N-(D-N-DM-leucyl)- ~	-50,9°		184-5					59,3	8,53	7,98
20	V	N-(D-N-DM-leucyl)- ~		-51,5°		193				59,0	8,42	8,07

Abkürzungen: S = Durch Umsetzung mit optisch aktivem Anhydrid gewonnene Verbindung

V = Verbindung isoliert nach 100-stufigem Verteilungsprozeß des Diastereomerengemisches

5.3 Kernmagnetische Resonanz

Die NMR-Spektren der diastereomeren N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine unterscheiden sich sowohl als Basen wie auch als Hydrochloride in der Lage ihrer N-Methylamid-Signale (d).
Bei den N-(N-Methylaminoacyl)- und N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrinen kann eine Unterscheidung auch aufgrund der chemischen Verschiebung der N-Methyl- (b) und N-Dimethylaminogruppen (b) getroffen werden (Tab. 25).

Die N-Methylamid-, N-Methyl- bzw. N-Dimethylaminogruppe und in vielen Fällen der Alkylrest (a) der Aminosäure sind in mindestens zwei Signale aufgespalten. Diese Erscheinung läßt sich mit einer Rotationsbehinderung um die Carbonamid-Bindung erklären, sie führt zur Bildung von cis-trans-Isomeren.
Ebenfalls eine Aufspaltung der N-Methylamid-Gruppe in mindestens zwei Signale konnte G. Blaschke[+)] bei N-Acetyl- und N-Benzoyl-ephedrinen feststellen. Ein Beweis für das Vorliegen von cis-trans-Isomeren ist nach G. Blaschke das Fehlen von Änderungen im Spektrum bei tiefer Temperatur und das Auftreten einer Koaleszenz bei 78°.
Bei Vermessung der N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrine als Basen in $CDCl_3$ wurden mit Ausnahme der Valinverbindung für die D-konfigurierten Aminosäurederivate ein Signal und für die L-konfigurierten zwei Signale der $-CO-N(CH_3)-$-Gruppe festgestellt.
Dieser Befund läßt sich durch das Vorliegen von nur einem Rotationsisomeren oder mit einer ungehinderten Rotation um die Carbonamid-Bindung bei den D,D-Verbindungen erklären.
In diesem Zusammenhang ist die Fixierung einer Konformation durch eine Brückenbeziehung zwischen Carbonamid-Sauerstoff und alkoholischer OH-Gruppe bei den D,D-Verbindungen in $CHCl_3$ zu diskutieren. Ein solcher Vorgang würde auch die großen Trennfaktoren der diastereomeren N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrine

---

[+)] G. Blaschke, Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft, Hauptversammlung, 29. 9. - 3. 10. 71 (Kurzreferat).

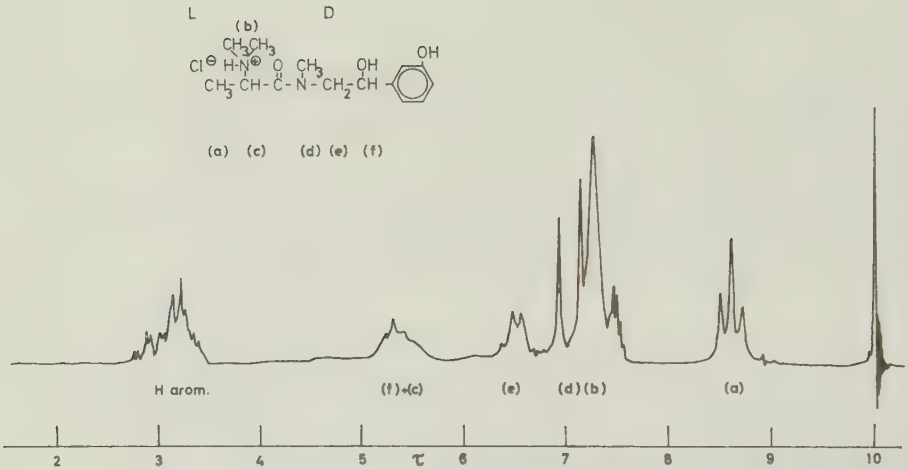


Abb. 4: NMR-Spektrum des N-(L-N-Dimethylalanyl)-D(-)phenylephrin-Hydrochlorids in C_2D_6SO

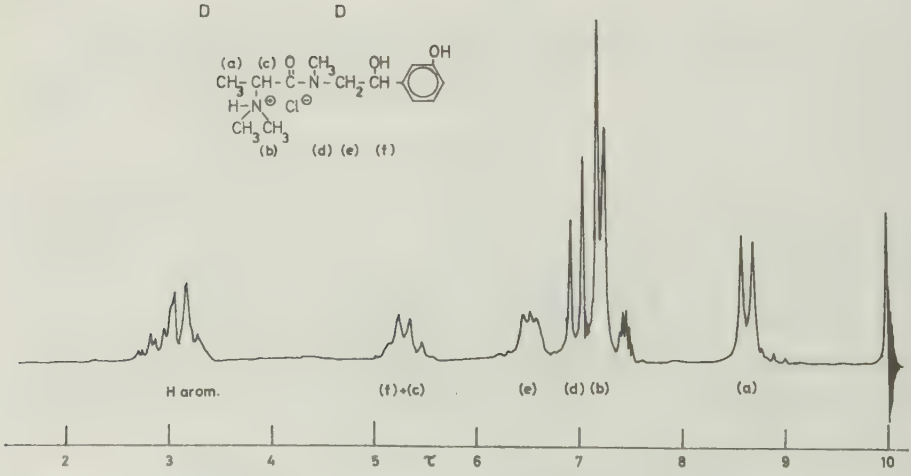


Abb. 5: NMR-Spektrum des N-(D-N-Dimethylalanyl)-D(-)phenylephrin-Hydrochlorids in C_2D_6SO

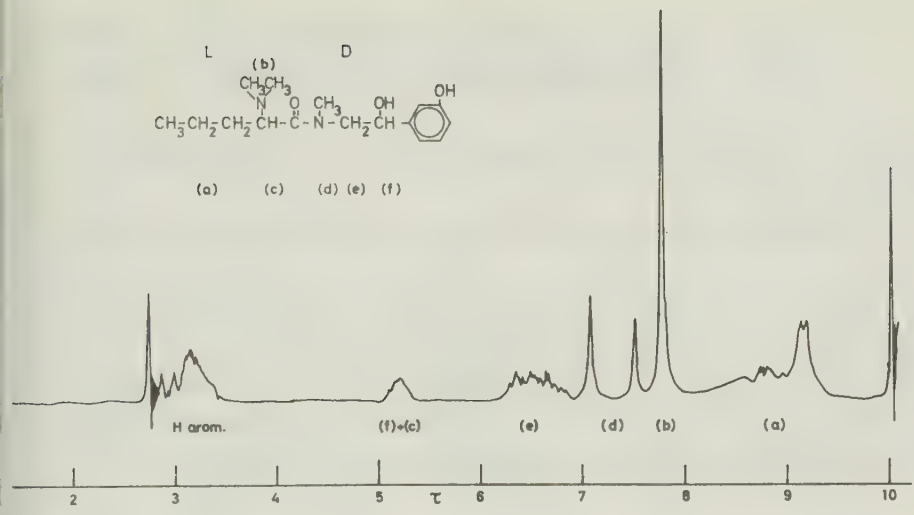


Abb. 6: NMR-Spektrum des N-(L-N-Dimethylnorvalyl)-D(-)phenylephrins in $CDCl_3$

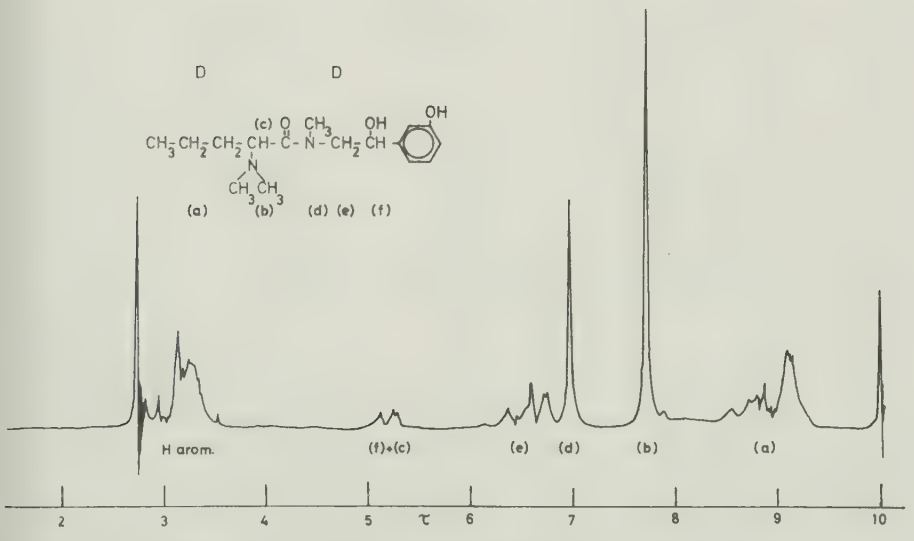


Abb. 7: NMR-Spektrum des N-(D-N-Dimethylnorvalyl)-D(-)phenylephrins in $CDCl_3$

bei der Verteilung im System Chloroform/Methanol/Puffer erklären. Die dadurch bedingte Ausschaltung von Hydratationszentren müßte zu einer Erhöhung des Basenverteilungskoeffizienten führen.

Tatsächlich findet man für die D,D-Verbindungen größere Verteilungskoeffizienten und größere Rf-Werte.

Bei der Dimethylaminogruppe konnte in $CDCl_3$ keine Aufspaltung der Signale festgestellt werden.

Die $-CH_2-\underset{|}{C}H-O-$ -Gruppe des Phenylephrinteils liefert ein ABX-Spektrum. Der Aminosäurerest zeigt im Falle des Alaninderivats ein A_3X-Spektrum; alle Aminosäuren mit zwei Protonen am ß-C-Atom (Leucin, Norvalin, Phenylalanin) geben ein ABX-Spektrum. Im Falle des Valinderivats wird die Isopropylgruppe durch die Nachbarschaft zum Asymmetriezentrum doppelt aufgespalten (A_3M_3X-Spektrum).

Tab. 25: τ -Werte der N-Methylamid-, N-Methyl- bzw. N-Dimethylaminogruppe bei diastereomeren N-(N-Dimethylaminoacyl)-, N-(N-Methylaminoacyl)- und N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrinen

Verb. Nr.	Verbindung	CH_3 | -CO-N-C-				-CH-CO- | R_1-N-R_2					
		Base		Hydrochlorid		R_1	R_2	Base		Hydrochlorid	
		τ	LM	τ	LM			τ	LM	τ	LM
12	N-(L-N-DM-alanyl) -D(-)phenylephrin			6,93; 7,13	C_2D_6SO	CH_3	CH_3			7,27	C_2D_6SO
13	N-(D- ") -D(-) "			6,93; 7,04	"					7,18; 7,25	"
12	N-(L- ") -D(-) "			6,23; 7,07	CD_3OD					7,10; 7,17	CD_3OD
13	N-(D- ") -D(-) "			6,93	"					7,07; 7,13	"
12	N-(L- ") -D(-) "	7,03; 7,52	$CDCl_3$					7,75	$CDCl_3$		
13	N-(D- ") -D(-) "	7,05	$CDCl_3$					7,8	"		
19	N-(L-N-DM-leucyl) -D(-)phenylephrin			6,9; 7,13	C_2D_6SO	CH_3	CH_3			7,2	C_2D_6SO
20	N-(D- ") -D(-) "			6,8; 7,0	"					7,13; 7,23	"
19	N-(L- ") -D(-) "			6,73; 7,07	CD_3OD					7,10; 7,13	CD_3OD
20	N-(D- ") -D(-) "			6,8; 6,9	"					7,03; 7,15	"
19	N-(L- ") -D(-) "	7,03; 7,53	$CDCl_3$					7,73	$CDCl_3$		
20	N-(D- ") -D(-) "	6,97	$CDCl_3$					7,73	"		
70	N-(L-N-Methylvalyl) -D(-)phenylephrin			6,85; 7,17	C_2D_6SO	H	CH_3			7.54; 7,72	C_2D_6SO
71	N-(D- ") -D(-) "			6,85; 6,95	"					7,46; 7,54	"
74	N-(L-N-Methylleucyl) -D(-)phenylephrin	6,97; 7,11	C_2D_6SO					7,74; 7,95	C_2D_6SO		
75	N-(D- ") -D(-) "	6,63; 6,75	"					6,93; 7,0	"		
107	N-(L-Valyl) -D(-)phenylephrin			6,76; 6,98	C_2D_6SO						
108	N-(D- ") -D(-) "			6,95; 7,07	"						
109	N-(L-Norvalyl) -D(-)phenylephrin	7,05; 7,18	C_2D_6SO								
110	N-(D- ") -D(-) "	7,0; 7,08	"								

Abkürzungen: DM = Dimethyl;
LM = Lösungsmittel.

6. Wirkung der beschriebenen Verbindungsklassen auf den Blutdruck der Ratte

Die in dieser Arbeit durchgeführten pharmakologischen Untersuchungen beschränken sich auf die Beeinflussung des Rattenblutdrucks (Tab. 26). Dabei wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. In den einzelnen Verbindungstypen (N-(N-Dimethylaminoacyl)-(I), N-(N-Methylaminoacyl)- (II) und N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine (III)) konnten pressorisch wirksame Vertreter gefunden werden.
2. Die Wirkung der Vertreter der Verbindungstypen I, II und III ist von ihrer Struktur abhängig. Gesetzmäßige Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirkung konnten jedoch nicht beobachtet werden.
3. Neben der Konstitution wird auch ein Einfluß durch die Konfiguration gefunden. In der Klasse der N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrine zeigen die D,D-konfigurierten Diastereomeren eine geringere pressorische Wirkung (Verb. Nr. 15, 17, 20), bei den N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrinen wirken dagegen die D,D-Verbindungen stärker blutdrucksteigernd (Verb. Nr. 108, 110, 112, 114).
4. Blutdrucksenkende Eigenschaften werden bei einigen Vertretern der N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrine (Verb. Nr. 70, 71, 74, 76, 77) und der N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine (Verb. Nr. 107, 113) beobachtet.

Das Ziel, durch Aminoacylierung von D(-)Phenylephrin zu blutdrucksteigernden Verbindungen zu gelangen, wurde erreicht. Keine der Verbindungen zeigte jedoch eine langanhaltende Wirkung.

Bemerkenswert ist der Befund, daß einige Vertreter langanhaltende blutdrucksenkende Eigenschaften aufweisen.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen kann nicht entschieden werden, ob die Kreislaufwirkung der neuen Verbindungen durch eine enzymatische Spaltung zu D(-)Phenylephrin oder durch direkte oder indirekte adrenerge Effekte des Gesamtmoleküls zustande kommt.

Die adrenergen Eigenschaften der N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine (I, II und III) lassen eine weitere Prüfung auf thymoleptische und Antiparkinson-Wirkung sinnvoll erscheinen.

Tab. 26: Wirkung der N-(N-Dimethylaminoacyl)-, N-(N-Methylaminoacyl)- und N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine auf den Blutdruck der Ratte

Verb. Nr.	Verbindung	Blutdruckanstieg in mmHg bei Dosis I	Dosis II	Dosis III
12	N-(L-N-DM-alanyl) -D(-)phenylephrin	+10	+24	+40
13	N-(D- ") -D(-) "	+12	+14	+10
14	N-(L-N-DM-valyl) -D(-) "	+16	+ 8	+12
15	N-(D- ") -D(-) "	+ 7	+15	+15
16	N-(L-N-DM-norvalyl) -D(-) "	+35	+50	-
17	N-(D- ") -D(-) "	+16	+18	+22
19	N-(L-N-DM-leucyl) -D(-) "	+50	-	-
20	N-(D- ") -D(-) "	0	+20	-
+	N-(L-N-DM-phenylalanyl) -D(-) "	+30	+50	-
+	N-(D- ") -D(-) "	+ 6	+ 6	+ 6
70	N-(L-N-Methylvalyl) -D(-) "	0	-20	-
71	N-(D- ") -D(-) "	0	-16	-40
72	N-(L-N-Methylnorvalyl) -D(-) "	+25	+15	+20
73	N-(D- ") -D(-) "	+40	-	-
74	N-(L-N-Methylleucyl) -D(-) "	-35	-15	-20
75	N-(D- ") -D(-) "	+32	+56	+60
76	N-(L-N-Methylphenylalanyl) -D(-) "	+20	-10	-25
77	N-(D- ") -D(-) "	+16	-12	tox.
105	N-(L-Alanyl) -D(-) "	+55	-	-
106	N-(D- ") -D(-) "	+55	-	-
107	N-(L-Valyl) -D(-) "	+15	+ 7	-50
108	N-(D- ") -D(-) "	+25	+56	-
109	N-(L-Norvalyl) -D(-) "	+40	+60	-
110	N-(D- ") -D(-) "	+62	-	-
111	N-(L-Leucyl) -D(-) "	+15	0	0
112	N-(D- ") -D(-) "	+75	-	-
113	N-(L-Phenylalanyl) -D(-) "	0	-50	-
114	N-(D- ") -D(-) "	+25	+13	+13

Abkürzungen: DM = Dimethyl

\+ = Verbindung dargestellt von[3)]

Dosis I : $\frac{\text{Mol. Gew.}}{3} \times 10^{-5}$ (g)

Dosis II : 2 x Dosis I

Dosis III : 4 x Dosis I

7. Zusammenfassung

Im Zusammenhang mit der Entwicklung neuer Antihypotonica, Thymoleptica und Antiparkinsonmittel wurden N-(N-Dimethylaminoacyl)-, N-(N-Methylaminoacyl)- und N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine synthetisiert und einer vorläufigen pharmakologischen Prüfung unterworfen.
Die Darstellung der N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrine aus D(-)Phenylephrin und O-(N-Dimethylaminoacyl)-O'-äthylcarbonaten führte in der Regel zu geringen Ausbeuten. Versuche durch Einführung von sperrigen Alkoholresten in das Anhydrid das Verhältnis Aminosäureamid : Urethan zu verbessern, führten zu keinem positiven Ergebnis. Durch Verwendung von Trimethylessigsäure als Anhydridkomponente wurden dagegen sehr gute Ausbeuten erzielt.

Bei der Herstellung der N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrine wurden von N-Benzyl-N-methyl-aminosäuren und N-Benzyloxicarbonyl-N-methyl-aminosäuren ausgegangen. Die Prüfung verschiedener Synthesewege für die Umsetzung von N-Benzyl-N-methyl-aminosäuren ergab, daß Mischanhydride mit Trimethylessigsäure für die Bildung der Aminosäureamide am besten geeignet sind. Dieses Verfahren wurde auch für die Umsetzung der N-Benzyloxicarbonyl-N-methyl-aminosäuren verwendet. Die Schutzgruppen wurden durch katalytische Hydrierung abgespalten. Beim Vergleich beider Verfahren stellte sich heraus, daß der Einsatz von N-Benzyloxicarbonyl-N-methyl-aminosäuren bessere, d. h. nahezu quantitative Ergebnisse liefert. Eine Anzahl der Ausgangsprodukte N-Benzyl-, N-Benzyl-N-methyl-, N-Benzyloxicarbonyl-N-methyl-aminosäuren und N-Benzyloxicarbonyl-N-methylaminosäuremethylester war neu.

N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine wurden ausgehend von N-Benzyloxicarbonylaminosäuren nach dem Trimethylessigsäure-Mischanhydrid- und CDI-Verfahren gewonnen. Diese neuen Synthesen wurden mit dem bisher bekannten Säurechloridverfahren verglichen. Beide Methoden erbrachten gleich gute Ausbeuten, jedoch wurde wegen der beim CDI-Verfahren auftretenden Reinigungsschwierigkeiten das Anhydridverfahren für die Synthese der N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine vorgezogen.

Es konnte ein racemisierungsfreier Verlauf der durchgeführten Synthesen durch Dünnschichtchromatographie, Craig-Verteilung und NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden.

Fast alle Substanzen der beschriebenen Verbindungsklassen zeigten am Blutdruck der Ratte entweder pressorische oder depressorische Eigenschaften.

8. EXPERIMENTELLER TEIL

8.1 N-Dimethylaminosäuren

Die Synthese der N-Dimethylaminosäuren erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von R. E. Bowman[69]:

0,2 Mol Aminosäure und 10,0 g Palladium/Kohle (10 %) werden im Autoklaven in 100 ml H_2O, das 0,6 Mol Formaldehyd enthält, gelöst bzw. suspendiert. Dann preßt man Wasserstoff bis zu einem Druck von 50 at auf und schüttelt 12 - 16 Stunden bei Raumtemperatur. Nach der Entnahme aus dem Autoklaven wird der Reaktionsansatz auf dem Wasserbad erwärmt und heiß filtriert. Das Filtrat wird vorsichtig so weit eingedampft, bis sich eine Kristallhaut zu bilden beginnt. Nach dem Erkalten fällt man mit Alkohol/Äther und kristallisiert aus H_2O/Äthanol/Äther um.

1) D-N-(Dimethyl)-2-phenylglycin

Ausbeute: 92 % d. Th.; Subl. ab 265°;

$[\alpha]_D^{22} = -163,0^\circ$ (c = 2,2; 1n HCl);

$C_{10}H_{13}NO_2$ (179,2)	Ber.:	C 67,02	H 7,31	N 7,81
	Gef.:	C 67,10	H 7,15	N 7,63

2) D, L-N-(Dimethyl)-2-phenylglycin

Ausbeute: 29 % d. Th.; Schmp: 259-61°;

$C_{10}H_{13}NO_2$ (179,2)	Ber.:	C 67,02	H 7,31	N 7,81
	Gef.:	C 67,20	H 7,41	N 7,96

3) D, L-N-(Dimethyl)-isovalin

Ausbeute: 57 % d. Th.; Subl. ab 177-180°;

$C_7H_{15}NO_2$ (145,2)	Ber.:	C 57,90	H 10,41	N 9,64
	Gef.:	C 57,84	H 10,32	N 9,45

4) D-N-(Dimethyl)-valin

Ausbeute: 65 % d. Th.; Schmp.: 151°;

$[\alpha]_D^{22} = -50,1^\circ$ (c = 2,1; 1n HCl) $[\alpha]_D^{22} = -47,0^\circ$ (c = 2,07; H_2O)

$C_7H_{15}NO_2$ (145,2) Ber.: C 57,90 H 10,41 N 9,64

Gef.: C 57,77 H 10,75 N 9,80

5) L-N-(Dimethyl)-norvalin

Ausbeute: 59 % d. Th.; Subl. ab 201°; $[\alpha]_D^{22} = +41,7^\circ$ (c = 2,17; 1n HCl)

$C_7H_{15}NO_2$ (145,2) Ber.: C 57,90 H 10,41 N 9,64

Gef.: C 58,03 H 10,32 N 9,49

6) D-N-(Dimethyl)-norvalin

Ausbeute: 98 % d. Th.; Schmp: 199-200°; $[\alpha]_D^{22} = -40,3^\circ$ (c = 2,2; 1n HCl)

$C_7H_{15}NO_2$ (145,2) Ber.: C 57,90 H 10,41 N 9,64

Gef.: C 57,99 H 10,28 N 9,51

7) D,L-N-(Dimethyl)-norvalin

Ausbeute: 55 % d. Th.; Schmp.: 185°;

$C_7H_{15}NO_2$ (145,2) Ber.: C 57,90 H 10,41 N 9,64

Gef.: C 57,99 H 10,28 N 9,51

8) L-N-(Dimethyl)-isoleucin

Ausbeute: 70 % d. Th.; Schmp.: 175°; $[\alpha]_D^{22} = +66,8^\circ$ (c = 2,0; 1n HCl)

$C_8H_{17}NO_2$ (159,2) Ber.: C 60,34 H 10,76 N 8,79

Gef.: C 60,27 H 10,52 N 8,87

9) D,L-N-(Dimethyl)-isoleucin

Ausbeute: 83 % d. Th.; Schmp.: 121-22°;

$C_8H_{17}NO_2$ (159,2) Ber.: C 60,34 H 10,76 N 8,79

Gef.: C 60,41 H 10,58 N 8,89

10) L-N-(Dimethyl)-leucin

Ausbeute: 86 % d. Th.; Schmp.: 206°; $[\alpha]_D^{22}$ = +50,1° (c = 2,0; 1n HCl)

$C_8H_{17}NO_2$ (159,2)	Ber.:	C 60,34	H 10,76	N 8,79
	Gef.:	C 60,23	H 10,50	N 9,02

11) D,L-N-(Dimethyl)-norleucin

Ausbeute: 80 % d. Th.; Schmp.: 173°;

$C_8H_{17}NO_2$ (159,2)	Ber.:	C 60,34	H 10,76	N 8,79
	Gef.:	C 60,13	H 10,42	N 8,95

8.2 N-(N-Dimethylaminoacyl)-D(-)phenylephrine

0,025 Mol N-Dimethylaminosäure werden in 150 ml absol. Tetrahydrofuran suspendiert und nach Zugabe von 0,025 Mol Triäthylamin auf -15° abgekühlt. Die Lösung von 0,025 Mol Pivaloylchlorid (Verfahren A) oder 0,025 Mol Chlorameisensäureäthylester (Verfahren B) oder 0,025 Mol Chlorameisensäureisobutylester (Verfahren C) in 50 ml absol. THF wird langsam zugetropft und der Reaktionsansatz bei -15° 4 Std. gerührt. Anschließend gibt man auf einmal die Lösung von 0,025 Mol D(-) Phenylephrin in 25 ml 1n NaOH (0,025 Mol) zu und rührt 16 Std. bei der angegebenen Temperatur. Dann engt man bei 50° Wasserbadtemperatur am Rotationsverdampfer möglichst bis zur Trockne ein. Der Rückstand wird in ca. 250 ml 1n Salzsäure aufgenommen und zur Abtrennung des N-(Carbäthoxi)-D(-)phenylephrins und N-(Carbisobutoxi)-D(-)phenylephrins mit ca. 1 l Äther ausgeschüttelt (Verfahren B und C). Die Abtrennung des bei Verfahren A gebildeten Amids erfolgt nicht vollständig, dennoch wird analog aufgearbeitet, die endgültige Reinigung geschieht durch Bildung des Hydrochlorids. Die salzsaure Phase wird vorsichtig unter Kühlung mit konz. NaOH neutralisiert und mit Natriumbicarbonat alkalisiert. Das Produkt wird mit ca. 1 l Chloroform extrahiert. Nach Trocknung über Na_2SO_4 sicc. wird das Solvens am Rotationsverdampfer abgezogen.

IR-Spektren:

3600 - 2200	assoz. und freie OH- und NH-Gruppen,
3030	arom. CH,
2980 - 2930	aliph. CH,
1655 - 1635	Carbonylgruppe,
790 - 780 cm^{-1}	1,3 - disubstit. arom. Ring

12) N-(L-N-Dimethylalanyl)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren A: Ausbeute HCl: 4 %

Synthese nach Verfahren B: Ausbeute 22 % + 28 % N-(Carbäthoxi)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren C: Ausbeute 22 % + 32 % N-(Carbisobutoxi)-D(-)phenylephrin

Schmp. (Hydrochlorid): 207-8° (Äthanol/Äther); $[\alpha]_D^{22} = -73,2^\circ$ (c = 1,7; Äthanol)
DC rein Rf_D: 0,68 Rf_E: 0,27; NMR (C_2D_6SO): τ 2,7-3,5 (m, 4H, C_6H_4), 5,1-5,7 (m, 2H, CH-N u. CH-OH), 6,3-6,7 (m, 2H, CH_2-N), 6,93 u. 7,13 (2s, 3H, N-CH_3), 7,27 (breites Signal, 6H, N-$(CH_3)_2$), 8,57 u. 8,67 (2d, 3H, CH_3, J = 6Hz)

$C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ (302,8)	Ber.:	C 55,5	H 7,64	N 9,24
	Gef.:	C 54,8	H 7,72	N 9,00

Verteilung eines Diastereomerengemisches N-(D, L-N-Dimethylalanyl)-D(-)phenylephrin durch einen 100-stufigen Craig-Grundprozeß.

Als Verteilungssystem dient 0,2 m Mc Ilvain-Puffer (Citrat-Phosphatpuffer pH = 8,4), Methanol, Chloroform (9 : 1 : 10 Vol.-Tle.), Volumenverhältnis V = 1, die Temperatur beträgt während der Verteilung 22 - 24°. Es wird zunächst eine analytische Trennung durchgeführt (250 mg Diastereomerengemisch). Dazu entnimmt man zur Bestimmung der Maxima den Inhalt des jeweils 5. Elements, alkalisiert mit $NaHCO_3$, schüttelt mit Chloroform aus und titriert gegen Dimethylaminoazobenzol als Indikator mit n/100 p-Toluolsulfonsäure[70]. Nach der graphischen Bestimmung der Maxima wird die präparative Trennung durchgeführt (2-3 g Diasteromerengemisch) und die

entsprechenden Fraktionen vereinigt. Die Isolierung erfolgt mit Chloroform. Die Hydrochloride werden auf bekanntem Wege dargestellt.

Schmp. (Hydrochlorid) : 217-8° (Äthanol/Äther); $[\alpha]_D^{22}$ = -72,9° (c = 1,1; Äthanol) DC rein

$C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ (302,8)	Ber.:	C 55,5	H 7,64	N 9,24
	Gef.:	C 55,2	H 7,60	N 9,17

N-(Carbisobutoxi)-D(-)phenylephrin

Schmp.: 76-77° (Äther/Petroläther); $[\alpha]_D^{22}$ = +25,8° (c = 2,25; Äthanol) DC rein Rf_D = 0,75

$C_{14}H_{21}NO_4$ (267,3)	Ber.:	C 62,90	H 7,91	N 5,24
	Gef.:	C 62,75	H 7,90	N 5,21

13) N-(D-N-Dimethylalanyl)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren B: Ausbeute 43 % + 30 % N-(Carbäthoxi)-D(-)phenylephrin

Schmp. (Hydrochlorid): 196° (Äthanol/Äther); $[\alpha]_D^{22}$ = -31,6° (c = 2,0; Äthanol) DC rein Rf_D: 0,74 Rf_E: 0,35; NMR (C_2D_6SO): τ 2,7-3,4 (m, 4H, C_6H_4), 5,1-5,5 (m, 2H, CH-N u. CH-OH), 6,4-6,7 (m, 2H, CH_2-N), 6,93 u. 7,04 (2s, 3H, N-CH_3), 7,18 u. 7,25 (2s, 6H, N-$(CH_3)_2$), 8,64 (d, 3H, CH_3, J=7 Hz)

$C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ (302,8)	Ber.:	C 55,50	H 7,64	N 9,24
	Gef.:	C 55,18	H 7,71	N 8,88

Verteilung eines Diasteromerengemisches N-(D,L-N-Dimethylalanyl)-D(-) phenylephrin durch einen 100-stufigen Craig-Grundprozeß.

Schmp. (Hydrochlorid): 203-4° (Äthanol/Äther); $[\alpha]_D^{22}$ = -31,6° (c = 1,0; Äthanol) DC rein

$C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ (302,8)	Ber.:	C 55,5	H 7,64	N 9,24
	Gef.:	C 55,2	H 7,73	N 9,30

14) N-(L-N-Dimethylvalyl)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren A: Ausbeute HCl: 9 %

Synthese nach Verfahren B: Ausbeute 6 % + 94 % N-(Carbäthoxi)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren C: Ausbeute 3 % + 97 % N-(Carbisobutoxi)-D(-)phenylephrin

Schmp. (Hydrochlorid): 193-5° (Äthanol/Äther) $[\alpha]_D^{22} = -14,4^\circ$ (c = 1,7; Äthanol) DC rein Rf_D: 0,75 Rf_E: 0,50; NMR (C_2D_6SO): τ 2,7-3,5 (m, 4H, C_6H_4), 5,1-5,6 (m, 2H, CH-N u. C<u>H</u>-OH), 6,3-6,6 (m, 2H, CH_2-N), 6,84 (s, 3H, N-CH_3), 7,23 (breites Signal, 3H, N-$(CH_3)_2$), 7,7 (m, 1H, Me_2-CH), 8,98 u. 9,08 (2d, 6H, $(CH_3)_2$-C, J = 6 Hz)

$C_{16}H_{24}N_2O_3 \cdot 1/2\ H_2O \cdot HCl$ (339,8) Ber.: C 56,70 H 8,28 N 8,26

Gef.: C 56,92 H 8,16 N 8,27

15) N-(D-N-Dimethylvalyl)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren A: Ausbeute HCl: 9 %

Synthese nach Verfahren B: Ausbeute 15 % + 84 % N-(Carbäthoxi)-D(-)phenylephrin

Schmp. (Hydrochlorid): 180-2° (Äthanol/Äther) $[\alpha]_D^{22} = -71,9^\circ$ (c = 2,0; Äthanol) DC rein Rf_D: 0,76 Rf_E: 0,50 NMR (C_2D_6SO): τ 2,7-3,5 (m, 4H, C_6H_4), 5,0-5,6 (m, 3H, CH-N u. C<u>H</u>-OH), 6,3-6,8 (m, 2H, CH_2-N), 7,0 u. 6,83 (2s, 3H, N-CH_3), 7,1-7,4 (m, 6H, N-$(CH_3)_2$), 7,7 (m, 1H, Me_2-CH), 9,0 u. 9,1 (2d, 6H, $(CH_3)_2$-C, J=6Hz)

$C_{16}H_{24}N_2O_3 \cdot 1/2\ H_2O \cdot HCl$ (339,8) Ber.: C 56,7 H 8,28 N 8,26

Gef.: C 57,02 H 8,24 N 8,14

16) N-(L-N-Dimethylnorvalyl)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren B: Ausbeute 41 % + 58 % N-(Carbäthoxi)-D(-)phenylephrin

Schmp. (Hydrochlorid): 182-4° (Äthanol/Äther) $[\alpha]_D^{22} = -41,1^\circ$ (c = 1,86; Äthanol) DC rein Rf_D: 0,75 Rf_E: 0,42 NMR (C_2D_6SO): τ 2,7-3,4 (m, 4H, C_6H_4), 5,1-5,6 (m, 2H, CH-N u. C<u>H</u>-OH), 6,3-6,6 (m, 2H, CH_2N), 6,87 u. 7,20 (2s, 3H, N-CH_3), 7,27 (m, 6H, N-$(CH_3)_2$), 7,8-9,3 (m, 7H, CH_3-$(CH_2)_2$)

$C_{16}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ (328,8) Ber.: C 58,1 H 8,22 N 8,46
Gef.: C 57,6 H 8,12 N 8,40

Verteilung eines Diastereomerengemisches N-(D,L-N-Dimethylnorvalyl)-D(-)phenylephrin

V = 1 Temp.: 20-4° n = 100

Chloroform/Methanol/Mc Ilvain-Puffer pH=7,4 (10 : 1 : 9 Vol. Tle.)

Schmp. (Hydrochlorid): 187-8° (Äthanol/Äther) $[\alpha]_D^{22} = -40,8^\circ$ (c = 1,8; Äthanol) DC rein

$C_{16}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ (328,8) Ber.: C 58,1 H 8,22 N 8,46
Gef.: C 58,2 H 8,07 N 8,38

17) N-(D-N-Dimethylnorvalyl)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren A: Ausbeute HCl: 20 %

Synthese nach Verfahren C: Ausbeute 30 % + 62 % N-(Carbisobutoxi)-D(-)phenylephrin

Schmp. (Hydrochlorid): 159-60° (Äther/Äthanol/Petroläther) $[\alpha]_D^{22} = -50,1^\circ$ (c = 2,0; Äthanol) DC rein Rf_D: 0,79 Rf_E: 0,57; NMR (C_2D_6SO): τ 2,6-3,4 (m, 4H, C_6H_4), 5,0-5,6 (m, 2H, CH-N u. CH-OH), 6,3-6,7 (m, 2H, CH_2N), 6,87 u. 7,00 (2s, 3H, N-CH_3), 7,1-7,4 (m, 6H, N-$(CH_3)_2$), 8,0-9,3 (m, 7H, CH_3-$(CH_2)_2$)

$C_{16}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ (328,8) Ber.: C 58,10 H 8,22 N 8,46
Gef.: C 57,38 H 8,14 N 8,25

Verteilung eines Diastereomerengemisches N-(D,L-N-Dimethylnorvalyl)-D(-)phenylephrin

Schmp. (Hydrochlorid): 166-7° (Äthanol/Äther); $[\alpha]_D^{22} = -50,9^\circ$ (c = 2,0; Äthanol) DC rein

$C_{16}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ (328,8) Ber.: C 58,1 H 8,22 N 8,46
Gef.: C 57,9 H 8,20 N 8,43

18) N-(L-N-Dimethylisoleucyl)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren A: Ausbeute HCl: 23 %

Synthese nach Verfahren B: Ausbeute 0 % + 100 % N-(Carbäthoxi)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren C: Ausbeute 0 % + 95 % N-(Carbisobutoxi)-D(-)phenylephrin

Schmp. (Hydrochlorid): 201-3° (Äthanol/Äther); $[\alpha]_D^{22} = -10,9°$ (c = 1,9; Äthanol) DC rein Rf_D: 0,73 Rf_E: 0,59

$C_{17}H_{28}N_2O_3 \cdot HCl$ (344,9) Ber.: C 59,30 H 8,48 N 8,13
Gef.: C 58,95 H 8,48 N 8,01

19) N-(L-N-Dimethylleucyl)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren A: Ausbeute HCl: 32 %

Synthese nach Verfahren B: Ausbeute 36% + 59 % N-(Carbäthoxi)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren C: Ausbeute 23 % + 67 % N-(Carbisobutoxi)-D(-)phenylephrin

Schmp. (Hydrochlorid): 211-3° (Äthanol/Äther); $[\alpha]_D^{22} = -32,5°$ (c = 1,5; Äthanol) DC rein Rf_D: 0,75 Rf_E: 0,65; NMR (C_2D_6SO): τ 2,7-3,4 (m, 4H, C_6H_4), 5,1-5,7 (m, 2H, CH-N u. C<u>H</u>-OH), 6,3-6,6 (m, 2H, CH_2-N), 6,9 u. 7,13 (2s, 3H, N-CH_3), 7,2 (m, 6H, N-$(CH_3)_2$), 8,1-9,3 (m, 9H, $(CH_3)_2$-CH-CH_2)

$C_{17}H_{28}N_2O_3 \cdot HCl$ (344,9) Ber.: C 59,3 H 8,48 N 8,13
Gef.: C 59,0 H 8,52 N 8,03

Verteilung eines Diastereomerengemisches N-(D,L-N-Dimethylleucyl)-D(-)phenylephrin durch einen 100-stufigen Craig-Grundprozeß.

V = 1 Temp.: 20-4° Chloroform/Methanol/Mc Ilvain-Puffer pH = 6,5 (10 : 1 : 9 Vol. Tle.)

Schmp. (Hydrochlorid): 209-11° (Äthanol/Äther); $[\alpha]_D^{22} = -32,0°$ (c = 1,5; Äthanol) DC rein

$C_{17}H_{28}N_2O_3 \cdot HCl$ (344,9) Ber.: C 59,3 H 8,48 N 8,13
Gef.: C 59,2 H 8,52 N 8,11

20) N-(D-N-Dimethylleucyl)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren B: Ausbeute 37 % + 57 % N-(Carbäthoxi)-D(-)phenylephrin

Schmp. (Hydrochlorid): 184-5° (Äthanol/Äther) $[\alpha]_D^{22} = -50,9°$ (c = 2,0; Äthanol) DC rein Rf_D: 0,80 Rf_E: 0,70; NMR (C_2D_6SO): τ 2,6-3,4 (m, 4H, C_6H_4), 5,0-5,7 (m, 2H, CH-N u. C<u>H</u>-OH), 6,3-6,7 (m, 2H, CH_2-N), 6,8 u.

7,0 (2s, 3H, $N-CH_3$), 7,13 u. 7,23 (2s, 6H, $N-(CH_3)_2$), 8,1-9,3 (m, 9H, $(CH_3)_2-CH-CH_2$)

$C_{17}H_{28}N_2O_3 \cdot HCl$ (344,9) Ber.: C 59,3 H 8,48 N 8,13

Gef.: C 59,25 H 8,53 N 7,98

Verteilung eines Diastereomerengemisches N-(D,L-N-Dimethylleucyl)-D(-)phenylephrin durch einen 100-stufigen Craig-Grundprozeß.

Schmp. (Hydrochlorid): 193° (Äthanol/Äther) $[\alpha]_D^{22} = -51,5^\circ$ (c = 2,0; Äthanol)

$C_{17}H_{28}N_2O_3 \cdot HCl$ (344,9) Ber.: C 59,3 H 8,48 N 8,13

Gef.: C 58,95 H 8,42 N 8,07

21) N-(D,L-N-Dimethylalanyl)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren B: Ausbeute 35 % + 14 % N-(Carbäthoxi)-D(-)phenylephrin

Schmp. (Hydrochlorid): 207-8° (Äthanol/Äther) DC rein

$C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ (302,8) Ber.: C 55,5 H 7,64 N 9,24

Gef.: C 55,2 H 7,62 N 9,07

22) N-(D,L-N-Dimethylvalyl)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren B: Ausbeute 9 % + 89 % N-(Carbäthoxi)-D(-)phenylephrin

Schmp. (Hydrochlorid): 186-8° (Äthanol/Äther) DC rein

$C_{16}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ (328,8) Ber.: C 58,1 H 8,22 N 8,46

Gef.: C 57,9 H 8,31 N 8,38

23) N-(D,L-N-Dimethylnorvalyl)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren B: Ausbeute 41 % + 56 % N-(Carbäthoxi)-D(-)phenylephrin

Schmp. (Hydrochlorid): 157° (Essigsäureäthylester/Äthanol/Äther) DC rein

$C_{16}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ (328,8) Ber.: C 58,1 H 8,22 N 8,46

Gef.: C 57,8 H 8,25 N 8,24

24) N-(D,L-N-Dimethylleucyl)-D(-)phenylephrin

Synthese nach Verfahren B: Ausbeute 36 % + 51 % N-(Carbäthoxi)-D(-)phenylephrin

Schmp.: 184-5° (Äthanol/Äther) DC rein

$C_{17}H_{28}N_2O_3 \cdot HCl$ (344,9)	Ber.:	C 59,3	H 8,48	N 8,13
	Gef.:	C 58,95	H 8,47	N 8,06

8.3 N-Benzylaminosäuren

Zur Darstellung von N-(Benzyl)-aminosäuren wurde die Vorschrift von P. Quitt[40] übernommen:

Die in 50 ml 2 n NaOH gelöste Aminosäure (0,1 Mol) wird unter Rühren mit 0,1 Mol Benzaldehyd versetzt. Nach 15-20 Minuten werden zu der homogenen Lösung portionsweise 0,03 Mol Natriumborhydrid gegeben. Die Temperatur wird bei 0°C gehalten, die Rührdauer beträgt 30 Minuten. Der Vorgang wird mit gleichen Mengen Benzaldehyd und Natriumborhydrid wiederholt, die Lösung 2 Stunden gerührt, zweimal mit Äther gewaschen und die wässrige Lösung unter starkem Rühren mit 1 n HCl auf pH = 6-7 eingestellt. Die Benzylaminosäure fällt meist sehr rasch aus, wird abgenutscht, mit H_2O gut gewaschen und getrocknet. Für analytische Zwecke wird aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

IR-Spektren:

3030	arom. CH,
2950	aliph. CH,
1620-1560 cm^{-1}	COO^--Gruppe

25) D-N-(Benzyl)-alanin

Ausbeute: 63 % d. Th.; Schmp.: 255-7° (H_2O); $[\alpha]_D^{22} = -4,7°$ (c = 1,0; 6n HCl); NMR (CD_3COOD): τ 2,54 (s, 5H, C_6H_5), 5,77 (s, 2H, CH_2), 6,00 (q, 1H, CH-N, J = 7Hz), 8,45 (d, 3H, CH_3, J = 7Hz)

$C_{10}H_{13}NO_2 \cdot 1/2\ H_2O$ (188,2)	Ber.:	C 63,80	H 7,51	N 7,45
	Gef.:	C 63,90	H 7,19	N 7,45

26) D, L-N-(Benzyl)-alanin

Ausbeute: 49 % d. Th.; Schmp.: 238-42° Zers. (H_2O/Äthanol);

$C_{10}H_{13}NO_2$ (179,1) Ber.: C 67,02 H 7,31 N 7,82

Gef.: C 67,28 H 7,55 N 7,94

27) D, L-N-(Benzyl)-phenylglycin

Ausbeute: 55 % d. Th.; Schmp.: 245° (Dimethylformamid/H_2O)

$C_{15}H_{15}NO_2$ (241,2) Ber.: C 74,60 H 6,26 N 5,81

Gef.: C 74,40 H 6,23 N 5,81

28) D-N-(Benzyl)-valin

Ausbeute: 75 % d. Th.; Subl. ab 240°; $[\alpha]_D^{22} = -20,3°$ (c = 1,0, 6 n HCl); NMR (CD_3COOD): τ 2,55 (s, 5H, C_6H_5), 5,67 (s, 2H, CH_2), 6,17 (d, 1H, CH-N, J = 4Hz), 7,5-8,05 (m, 1H, CH), 8,93 u. 9,03 (2d, 6H, $(CH_3)_2$, J = 7Hz)

$C_{12}H_{17}NO_2$ (207,2) Ber.: C 69,53 H 8,27 N 6,76

Gef.: C 69,20 H 8,12 N 6,48

29) D, L-N-(Benzyl)-valin

Ausbeute: 72 % d. Th.; Schmp.: 258° (Dimethylformamid/H_2O);

$C_{12}H_{17}NO_2$ (207,2) Ber.: C 69,53 H 8,27 N 6,76

Gef.: C 69,45 H 8,17 N 6,78

30) L-N-(Benzyl)-norvalin

Ausbeute: 49 % d. Th.; Schmp.: 265-70° Zers. (Dimethylformamid/H_2O); $[\alpha]_D^{22} = +16,6°$ (c = 1,0; 6n HCl); NMR ($C_2HF_3O_2$): τ 2,43 (s, 5H, C_6H_5), 5,96 (s, 2H, Ph-CH_2), 6,7-7,0 (m, 1H, CH-N), 7,5-8,6 (m, 4H, CH_2-CH_2), 8,94 (t, 3H, CH_3)

$C_{12}H_{17}NO_2$ (207,2) Ber.: C 69,53 H 8,27 N 6,76

Gef.: C 69,60 H 8,18 N 6,57

31) D-N-(Benzyl)-norvalin

Ausbeute: 68 % d. Th.; Subl. ab 240°; $[\alpha]_D^{22} = -17,6^\circ$ (c = 1,0, 6n HCl); NMR (CD_3COOD): τ 2,53 (s, 5H, C_6H_5), 5,69 (s, 2H, Ph-CH_2), 5,9-6,2 (m, 1H, CH-N), 7,8-8,9 (m, 4H, CH_2-CH_2), 9,1 (t, 3H, CH_3)

$C_{12}H_{17}NO_2$ (207,2) Ber.: C 69,53 H 8,27 N 6,76

Gef.: C 69,60 H 8,17 N 6,53

32) D,L-N-(Benzyl)-norvalin

Ausbeute: 45 % d. Th.; Schmp.: 256-8° (Methanol/Äther);

$C_{12}H_{17}NO_2$ (207,2) Ber.: C 69,53 H 8,27 N 6,76

Gef.: C 69,30 H 8,19 N 6,78

33) D,L-N-(Benzyl)-isoleucin

Ausbeute: 65 % d. Th.; Schmp.: 240° (Methanol/H_2O-Äther)

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221,2) Ber.: C 70,55 H 8,65 N 6,33

Gef.: C 70,43 H 8,60 N 6,35

34) D-N-(Benzyl)-leucin

Ausbeute: 32 % d. Th.; Schmp.: 248° (Essigsäure/H_2O); $[\alpha]_D^{22} = -13,5^\circ$ (c = 1,0; 6n HCl); NMR (CD_3COOD): τ 2,53 (s, 5H, C_6H_5), 5,67 (s, 2H, Ph-CH_2), 5,8-6,2 (m, 1H, CH-N), 7,9-8,4 (m, 3H, CH-CH_2), 9,1 (m, 6H, $(CH_3)_2$)

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221,2) Ber.: C 70,55 H 8,65 N 6,33

Gef.: C 70,47 H 8,90 N 5,99

35) D,L-N-(Benzyl)-leucin

Ausbeute: 74 % d. Th.; Schmp.: 244/5° (Essigsäure/H_2O)

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221,2) Ber.: C 70,55 H 8,65 N 6,33

Gef.: C 70,48 H 8,62 N 6,34

36) D,L-N-(Benzyl)-norleucin

Ausbeute: 57 % d. Th.; Schmp.: 241-4° (Dimethylformamid/H_2O);

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221,2)	Ber.:	C 70,55	H 8,65	N 6,33
	Gef.:	C 70,32	H 8,61	N 6,39

37) D-N-(Benzyl)-phenylalanin

Ausbeute: 85 % d. Th.; Schmp.: 234-8° Zers. (Dimethylformamid)
$[\alpha]_D^{22} = -31,3^\circ$ (c = 1,0, 6n HCl /Eisessig 1:1); NMR (CD_3COOD): τ 2,54 (s, 5H, C_6H_5-CH_2-N), 2,67 (s, 5H, C_6H_5), 5,55 (m, 3H, CH_2-N u. CH-N), 6,4-6,7 (m, 2H, CH_2)

$C_{16}H_{17}NO_2$ (255,3)	Ber.:	C 75,27	H 6,71	N 5,49
	Gef.:	C 75,32	H 6,54	N 5,18

38) D,L-N-(Benzyl)-phenylalanin

Ausbeute: 83 % d. Th.; Schmp.: 235-40° (Dimethylformamid/H_2O);

$C_{16}H_{17}NO_2$ (255,3)	Ber.:	C 75,27	H 6,71	N 5,49
	Gef.:	C 74,90	H 6,73	N 5,49

8.4 N-(Benzyl)-N-(methyl)-aminosäuren

Die fein gepulverten N-Benzylaminosäuren (0,05 Mol) werden auf dem Wasserbad eine bestimmte Zeit mit 0,15 Mol Ameisensäure und 0,06 Mol Formaldehyd erhitzt. Unter Aufschäumen geht die Benzylaminosäure in Lösung. Nach erfolgter Reaktion wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand läßt sich aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisieren.

IR-Spektren:

3030	arom. CH,
2950	aliph. CH,
1620 - 1560 cm^{-1}	COO^- -Gruppe

39) D-N-(Benzyl)-N-(methyl)-alanin

Reaktionszeit: 1,5 Std.; Ausbeute: 74 % d. Th.; Schmp.: 189° (Äthanol/Äther); $[\alpha]_D^{22}$ = +6,8° (c = 1 0; 6n HCl); NMR (CD_3COOD): τ 2,48 (s, 5H, C_6H_5), 5,60 (s, 2H, CH_2), 5,94 (q, 1H, CH-N, J=7Hz), 7,14 (s, 3H, N-CH_3), 8,37 (d, 3H, CH_3, J=7Hz)

$C_{11}H_{15}NO_2$ (193,2)	Ber.:	C 68,36	H 7,82	N 7,25
	Gef.:	C 68,14	H 7,51	N 7,40

40) D,L-N-(Benzyl)-N-(methyl)-alanin

Reaktionszeit: 1,5 Std.; Ausbeute: 86 % d. Th.; Schmp.: 177-81° Zers. (Methanol/Äther)

$C_{11}H_{15}NO_2$ (193,2)	Ber.:	C 68,36	H 7,82	N 7,25
	Gef.:	C 67,95	H 7,78	N 7,20

41) D,L-N-(Benzyl)-N-(methyl)-phenylglycin)

Reaktionszeit: 4 Std.; Ausbeute: 72 % d. Th.; Schmp.: 170-2° (H_2O);

$C_{16}H_{17}NO_2$ (255,3)	Ber.:	C 75,20	H 6,73	N 5,49
	Gef.:	C 74,92	H 6,67	N 5,53

42) D-N-(Benzyl)-N-(methyl)-valin

Reaktionszeit: 1,5 Std.; Ausbeute: 80 % d. Th.; Schmp.: 158-9° (Aceton); $[\alpha]_D^{22}$ = -28,2° (c = 1,0; 6n HCl); NMR (CD_3COOD): τ 2,49 (s, 5H, C_6H_5), 5,55 (s, 2H, CH_2), 6,07 (d, 1H, CH-N, J=4Hz), 7,13 (s, 3H, N-CH_3), 7,5 (m, 1H, Me_2-CH), 8,79 u. 8,95 (2d, 6H, $(CH_3)_2$, J=7Hz)

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221,2)	Ber.:	C 70,55	H 8,66	N 6,33
	Gef.:	C 70,80	H 8,35	N 6,08

43) D,L-N-(Benzyl)-N-(methyl)-valin

Reaktionszeit: 1,5 Std.; Ausbeute: 90 % d. Th.; Schmp.: 140° (Aceton/Äther)

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221,2)	Ber.:	C 70,55	H 8,66	N 6,33
	Gef.:	C 70,20	H 8,61	N 6,31

44) L-N-(Benzyl)-N-(methyl)-norvalin

Reaktionszeit: 1,5 Std.; Ausbeute: 80 % d. Th.; Schmp.: 172° (Äthanol)
$[\alpha]_D^{22}$ = +16,7° (c = 1,0; 6n HCl); NMR($C_2HF_3O_2$): τ 2,46 (s, 5H, C_6H_5), 5,5 (s, 2H, Ph-CH_2), 5,6-5,9 (m, 1H, CH-N), 6,83 (s, 3H, N-CH_3), 7,6-8,6 (m, 4H, CH_2-CH_2), 8,98 (t, 3H, CH_3)

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221,2)	Ber.:	C 70,55	H 8,66	N 6,33
	Gef.:	C 70,42	H 8,40	N 5,96

45) D-N-(Benzyl)-N-(methyl)-norvalin

Reaktionszeit: 1,5 Std.; Ausbeute: 83 % d. Th.; Schmp.: 171° (Äthanol)
$[\alpha]_D^{22}$ = -17,7° (c = 1,0; 6n HCl); NMR (CD_3COOD): τ 2,49 (s, 5H, C_6H_5), 5,55 (s, 2H, Ph-CH_2), 5,9-6,2 (m, 1H, CH-N), 7,14 (s, 3H, N-CH_3), 7,8-8,8 (m, 4H, CH_2-CH_2), 9,05 (t, 3H, CH_3)

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221,2)	Ber.:	C 70,55	H 8,66	N 6,33
	Gef.:	C 70,31	H 8,55	N 6,25

46) D,L-N-(Benzyl)-N-(methyl)-norvalin

Reaktionszeit: 1,5 Std.; Ausbeute: 87 % d. Th.; Schmp.: 135° (H_2O);

$C_{13}H_{19}NO_2$(221,2)	Ber.:	C 70,55	H 8,66	N 6,33
	Gef.:	C 70,50	H 8,72	N 6,33

47) D-N-(Benzyl)-N-(methyl)-leucin

Reaktionszeit: 1,5 Std.; Ausbeute: 78 % d. Th.; Schmp.: 187-8° (Aceton/H_2O);
$[\alpha]_D^{22}$ = -16,7° (c = 1,0; 6n HCl); NMR (CD_3COOD): τ 2,5 (s, 5H, C_6H_5), 5,58 (s, 2H, Ph-CH_2), 5,9-6,25 (m, 1H, CH-N), 7,17 (s, 3H, N-CH_3), 7,7-8,5 (m, 3H, CH-CH_2), 9,05 (m, 6H, $(CH_3)_2$)

$C_{14}H_{21}NO_2$(235,3)	Ber.:	C 71,45	H 9,00	N 5,95
	Gef.:	C 71,36	H 8,96	N 6,00

48) D,L-N-(Benzyl)-N-(methyl)-leucin

Reaktionszeit: 1,5 Std.; Ausbeute: 75 % d. Th.; Schmp.: 170° (Aceton/H_2O);

$C_{14}H_{21}NO_2$ (235,3)	Ber.:	C 71,45	H 9,00	N 5,95
	Gef.:	C 71,40	H 8,89	N 5,96

49) D,L-N-(Benzyl)-N-(methyl)-isoleucin

Reaktionszeit: 1,5 Std.; Ausbeute: 80 % d. Th.; Schmp.: 112-4° (H_2O);

$C_{14}H_{21}NO_2$ (235,3)	Ber.:	C 71,45	H 9,00	N 5,95
	Gef.:	C 71,22	H 8,96	N 5,94

50) D,L-N-(Benzyl)-N-(methyl)-norleucin

Reaktionszeit: 1,5 Std.; Ausbeute: 79 % d. Th.; Schmp.: 150-1° (Essigsäure-äthylester/Methanol)

$C_{14}H_{21}NO_2$ (235,3)	Ber.:	C 71,45	H 9,00	N 5,95
	Gef.:	C 71,13	H 8,98	N 5,94

51) D-N-(Benzyl)-N-(methyl)-phenylalanin

3-fache Menge Formaldehyd und Ameisensäure

Reaktionszeit: 4 Std.; Ausbeute: 92 % d. Th.; Schmp.: 204-6° Zers. (H_2O); $\left[\alpha\right]_D^{22} = -19,9°$ (c = 1,0; 6n HCl/Eisessig 1:1); NMR (CD_3COOD): τ 2,51 (s, 5H, C_6H_5-CH_2-N), 2,7 (s, 5H, C_6H_5), 5,57 (s, 2H, CH_2-N), 5,6-5,85 (m, 1H, CH-N), 6,4-6,7 (m, 2H, CH_2), 7,15 (s, 3H, N-CH_3)

$C_{17}H_{19}NO_2$ (269,3)	Ber.:	C 75,81	H 7,11	N 5,20
	Gef.:	C 75,59	H 6,97	N 5,50

52) D,L-N-(Benzyl)-N-(methyl)-phenylalanin

3-fache Menge Formaldehyd und Ameisensäure

Reaktionszeit: 4 Std.; Ausbeute: 89 % d. Th.; Schmp.: 212° (H_2O);

$C_{17}H_{19}NO_2$ (269,3)	Ber.:	C 75,81	H 7,11	N 5,20
	Gef.:	C 75,72	H 7,08	N 5,11

8.5 N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuremethylester und N-Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuren

Synthese der N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuremethylester:

0,01 Mol N-(Benzyloxicarbonyl)-aminosäure werden in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Zu der Lösung werden 0,06 Mol Methyljodid und 0,04 Mol Silberoxid gegeben. Man rührt 8 Stunden bei Raumtemperatur. Der Reaktionsansatz wird dann filtriert und der Rückstand mit einer kleinen Menge DMF gewaschen. Das Filtrat wird mit der etwa 4-fachen Menge Chloroform versetzt, wobei sich ein voluminöser Niederschlag bildet. Die organische Phase wird zweimal mit einer 5 %-igen Kaliumcyanidlösung und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 zieht man die organische Phase am Vakuum ab. Die letzten Spuren DMF werden am Hochvakuum bei 40°C Badtemperatur entfernt.
Ein analysenreines Produkt erhält man durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid neutral. Die Elution erfolgt mit n-Hexan/Essigsäureäthylester (98 : 2 Vol. Tle.). Die N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuremethylester fallen in guter Ausbeute als chromatographisch reine Öle an.

Darstellung der N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuren:

0,01 Mol N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuremethylester werden in 40 ml Äthanol gelöst und mit 10 ml 1n NaOH versetzt. Die Lösung wird 1 - 2,5 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Dann wird der Hauptanteil des Lösungsmittels am Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Wasser verdünnt. Unter Eiskühlung wird mit 1n HCl bis zum Farbumschlag von Kongorot (pH = 3) angesäuert. Die wässrige Phase wird dreimal mit Essigsäureäthylester extrahiert. Der Essigester wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotavapor abgezogen. Der Rückstand kann aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert werden.

Bei den Valinestern ist die Verseifung zu wiederholen. Das Verseifungsprodukt wird in 1 l gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung übergeführt und nach Ansäuern

mit frischem Essigsäureäthylester isoliert. Die organische Extraktionsphase der 1. Verseifung wird abgezogen, gravimetrisch der verbliebene Ester bestimmt und beide Essigsäureesterfraktionen werden vereinigt und am Vakuum abgezogen.

N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuremethylester:

IR-Spektren:

3040 - 3030	arom. CH,
2960 - 2950	aliph. CH,
1750 - 1740	Ester-Carbonylgruppe,
1710 - 1690	Urethan-Carbonylgruppe,
700, 740 - 770 cm^{-1}	arom. CH

53) D-N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-alaninmethylester

Ausbeute: 97 % d. Th.; $[\alpha]_D^{22} = +30,5^o$ (c = 1,0; Äthanol); Rf_A: 0,24 Rf_B: 0,67; NMR ($CDCl_3$): τ 2,65 (s, 5H, C_6H_5), 4,80 (s, 2H, OCH_2), 5,20 (s, 1H, αCH), 6,28 (s, 3H, OCH_3), 7,07 (s, 3H, N-CH_3), 8,55 (d, 3H, CH_3, J=7Hz)

$C_{13}H_{17}NO_4$ (251,2) Ber.: C 62,20 H 6,82 N 5,58

Gef.: C 62,35 H 6,81 N 5,62

54) L-N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-valinmethylester

Ausbeute: 94 % d. Th.; $[\alpha]_D^{22} = -86,9^o$ (c = 1,0; Äthanol); Rf_A: 0,35 Rf_B: 0,72 NMR ($CDCl_3$): τ 2,62 (s, 5H, C_6H_5), 4,80 (s, 2H, OCH_2), 5,50 (s, 1H, α CH), 6,28 (s, 3H, OCH_3), 7,12 (s, 3H, N-CH_3), 7,80 (m, 1H, Me_2CH), 9,10 (2d, 6H, $(CH_3)_2$, J=5Hz)

$C_{15}H_{21}NO_4$ (279,3) Ber.: C 64,49 H 7,57 N 5,01

Gef.: C 64,43 H 7,67 N 4,98

55) D-N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-valinmethylester

Ausbeute: 88 % d. Th.; $[\alpha]_D^{22} = +89,5^o$ (c = 1,0; Äthanol); NMR ($CDCl_3$): τ 2,65 (s, 5H, C_6H_5), 4,85 (s, 2H, OCH_2), 5,60 (s, 1H, α CH), 6,35 (s, 3H,

OCH_3), 7,12 (s, 3H, N-CH_3), 7,85 (m, 1H, Me_2CH), 9,10 (2d, 6H, $(CH_3)_2$, J=5Hz)

$C_{15}H_{21}NO_4$ (279,3)	Ber.:	C 64,49	H 7,57	N 5,01
	Gef.:	C 64,60	H 7,53	N 5,17

56) L-N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-norvalinmethylester

Ausbeute: 96 % d. Th.; $[\alpha]_D^{22} = -35,7^o$ (c = 1,0; Äthanol); NMR ($CDCl_3$): τ 2,65 (s, 5H, C_6H_5), 4,85 (s, 2H, OCH_2), 5,25 (s, 1H, α CH), 6,30 (s, 3H, OCH_3), 7,15 (s, 3H, N-CH_3), 8,55 (m, 4H, 2 CH_2), 9,04 (t, 3H, CH_3)

Rf_A: 0,27 Rf_B: 0,86

$C_{15}H_{21}NO_4$ (279,3)	Ber.:	C 64,49	H 7,57	N 5,01
	Gef.:	C 64,55	H 7,59	N 5,04

57) D-N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-norvalinmethylester

Ausbeute: 99 % d. Th.; $[\alpha]_D^{22} = +36,5^o$ (c = 1,0; Äthanol); Rf_A: 0,23 Rf_B: 0,74; NMR ($CDCl_3$): τ 2,65 (s, 5H, C_6H_5), 4,85 (s, 2H, OCH_2), 5,25 (s, 1H, α CH), 6,30 (s, 3H, OCH_3), 7,15 (s, 3H, N-CH_3), 8,55 (m, 4H, 2CH_2), 9,04 (t, 3H, CH_3)

$C_{15}H_{21}NO_4$ (279,3)	Ber.:	C 64,49	H 7,57	N 5,01
	Gef.:	C 64,40	H 7,58	N 5,07

58) L-N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-leucinmethylester

Ausbeute: 98 % d. Th.; $[\alpha]_D^{22} = -32,4^o$ (c = 1,1; Äthanol); NMR ($CDCl_3$): τ 2,65 (s, 5H, C_6H_5), 4,85 (s, 2H, OCH_2), 5,25 (s, 1H, α CH), 6,33 (s, 3H, OCH_3), 7,15 (s, 3H, N-CH_3), 8,25 (m, 1H, Me_2CH), 8,35 (m, 2H, CH_2), 9,10 (2d, 6H, $(CH_3)_2$)

Rf_A: 0,27 Rf_B: 0,75

$C_{16}H_{23}NO_4$ (293,3)	Ber.:	C 65,51	H 7,90	N 4,77
	Gef.:	C 65,50	H 7,89	N 4,80

59) D-N-(Benzyloxicarbonyl[)] -N-(methyl)-leucinmethylester

Ausbeute: 90 % d. Th.; $[\alpha]_D^{22} = +29,8^o$ (c = 1,1; Äthanol); Rf_A: 0,29 Rf_B: 0,69

NMR ($CDCl_3$): τ 2,65 (s, 5H, C_6H_5), 4,85 (s, 2H, OCH_2), 5,20 (s, 1H, α CH), 6,30 (s, 3H, OCH_3), 7,15 (s, 3H, N-CH_3), 8,25 (m, 1H, Me_2CH), 8,35 (m, 2H, CH_2), 9,10 (2d, 6H, $(CH_3)_2$)

$C_{16}H_{23}NO_4$ (293,3) Ber.: C 65,51 H 7,90 N 4,77

Gef.: C 65,50 H 7,96 N 4,86

60) D-N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-phenylalaninmethylester

Ausbeute: 98 % d. Th.; $[\alpha]_D^{22} = +63,8^o$ (c = 1,7; Äthanol); Rf_A: 0,21 Rf_B: 0,81

NMR ($CDCl_3$): τ 2,75-2,70 (2s, 10H, $2C_6H_5$), 4,92 (s, 2H, OCH_2), 5,10 (m, 1H, α CH), 6,30 (s, 3H, OCH_3), 6,76 (d, 2H, α C-CH_2, J=5Hz), 7,18 (s, 3H, N-CH_3)

$C_{19}H_{21}NO_4$ (327,4) Ber.: C 69,80 H 6,48 N 4,28

Gef.: C 69,62 H 6,52 N 4,34

N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuren:

IR-Spektren:

3040 - 3030	arom. CH,
2960 - 2950	aliph. CH,
3200 - 2600	verbrückte OH der Carboxylgruppe
1675, 1745	Carbonylgruppen,
700, 770 - 740 cm^{-1}	arom. CH

61) D-N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-alanin

Ausbeute: 85 % d. Th.; Schmp.: 65-6^o (Äther/Cyclohexan/n-Hexan); $[\alpha]_D^{22} = +30,7^o$ (c = 2,0; Eisessig); Rf_B: 0,74 Rf_C: 0,55; NMR ($CDCl_3$): τ 2,65 (s, 5H, C_6H_5), 4,85 (s, 2H, Ph-CH_2O), 5,20 (m, 1H, α CH), 7,15 (s, 3H, N-CH_3), 8,60 (d, 3H, CH_3, J=7Hz), -1,80 (s, 1H, COOH)

$C_{12}H_{15}NO_4$ (237,2) Ber.: C 60,75 H 6,37 N 5,90

Gef.: C 60,50 H 6,50 N 5,90

62) L-N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-valin

Ausbeute: 60 % d. Th.; Schmp.: 69-71° (Äther/n-Hexan) Lit.[46]: 69-71°

$[\alpha]_D^{22}$ = -87,5° (c = 1,0; Äthanol); Rf_B: 0,81 Rf_C: 0,82

NMR ($CDCl_3$): τ 2,55 (s, 5H, C_6H_5), 4,70 (s, 2H, Ph-CH_2O), 5,50 (m, 1H αCH), 6,95 (s, 3H, N-CH_3), 7,70 (m, 1H, Me_2CH), 8,90 (2d, 6H, $(CH_3)_2$, J=7Hz), -1,50 (s, 1H, COOH)

$C_{14}H_{19}NO_4$ (265,3) Ber.: C 63,38 H 7,21 N 5,28

Gef.: C 63,16 H 7,17 N 5,20

63) D-N-(Benzylcarbonyl)-N-(methyl)-valin

Ausbeute: 65 % d. Th.; Schmp.: 68-9° (Äther/n-Hexan); $[\alpha]_D^{22}$ = +86,7° (c = 1,0; Äthanol) Rf_B: 0,69 Rf_C: 0,87; NMR ($CDCl_3$): τ 2,65 (s, 5H, C_6H_5), 4,80 (s, 2H, Ph-CH_2O), 5,50 (m, 1H, α CH), 7,05 (s, 3H, N-CH_3), 7,70 (m, 1H, Me_2CH), 9,05 (2d, 6H, $(CH_3)_2$, J=7Hz), -1,90 (s, 1H, COOH)

$C_{14}H_{19}NO_4$ (265,3) Ber.: C 63,38 H 7,21 N 5,28

Gef.: C 63,27 H 7,19 N 5,19

64) L-N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-norvalin

Ausbeute: 98 % d. Th.; $[\alpha]_D^{22}$ = -25,3° (c = 1,0; Äthanol); Rf_B: 0,81 Rf_C: 0,58

NMR ($CDCl_3$):τ2,65 (s, 5H, C_6H_5), 4,75 (s, 2H, Ph-CH_2O), 5,20 (m, 1H, αCH), 7,05 (s, 3H, N-CH_3), 8,40 (m, 4H, 2 CH_2), 8,90 (t, 3H, CH_3), -1,85 (s, 1H, COOH)

$C_{14}H_{19}NO_4$ (265,3) Ber.: C 63,38 H 7,21 N 5,28

Gef.: C 63,06 H 7,36 N 5,27

65) D-N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-norvalin

Ausbeute: 95 % d. Th.; $[\alpha]_D^{22}$ = +25,5° (c = 1,0; Äthanol); Rf_B: 0,75 Rf_C: 0,59

NMR ($CDCl_3$): τ 2,65 (s, 5H, C_6H_5), 4,75 (s, 2H, Ph-CH_2O), 5,20 (m, 1H, αCH), 7,05 (s, 3H, N-CH_3), 8,40 (m, 4H, 2 CH_2), 8,95 (t, 3H, CH_3), -2,05 (s, 1H, COOH)

$C_{14}H_{19}NO_4$ (265,3) Ber.: C 63,38 H 7,21 N 5,28

Gef.: C 63,42 H 7,29 N 5,32

66) L-N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-leucin

Ausbeute: 97 % d. Th.; Schmp.: 74-5° (Cyclohexan/n-Hexan/Petroläther) Lit.[46]: 74-5°; $[\alpha]_D^{22}$ = -24,3° (c = 1,0; Äthanol) Lit.[46]: -24,4° (c = 1,0; Äthanol) Rf_B: 0,86 Rf_C: 0,71 NMR ($CDCl_3$): τ 2,65 (s, 5H, C_6H_5), 4,80 (s, 2H, Ph-CH_2O), 5,15 (m, 1H, α CH), 7,10 (s, 3H, N-CH_3), 8,25 (m, 1H, Me_2CH), 8,35 (m, 2H, CH_2), 9,10 (2d, 6H, $(CH_3)_2$), -2,65 (s, 1H, COOH)

$C_{15}H_{21}NO_4$ (279,3) Ber.: C 64,50 H 7,57 N 5,01

Gef.: C 64,63 H 7,27 N 4,76

67) D-N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-leucin

Ausbeute: 98 % d. Th.; Schmp. 73-5° (Benzol/n-Hexan); $[\alpha]_D^{22}$ = +21,6° (c = 1,0; Äthanol); Rf_B: 0,77 Rf_C: 0,65; NMR ($CDCl_3$): τ 2,65 (s, 5H, C_6H_5), 4,80 (s, 2H, Ph-CH_2O), 5,15 (m, 1H, α CH), 7,10 (s, 3H, N-CH_3), 8,25 (m, 1H, Me_2CH), 8,35 (m, 2H, CH_2), 9,10 (2d, 6H, $(CH_3)_2$), -2,70 (s, 1H, COOH)

$C_{15}H_{21}NO_4$ (279,3) Ber.: C 64,50 H 7,57 N 5,01

Gef.: C 64,63 H 7,45 N 4,91

68) D-N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-phenylalanin

Ausbeute: 88 % d. Th.; Schmp.: 65-8° (Essigsäureäthylester/n-Hexan) $[\alpha]_D^{22}$ = +66,7° (c = 1,8; Äthanol); Rf_B: 0,70 Rf_C: 0,85; NMR ($CDCl_3$): τ 2,65; 2,70 (2s, 10H, $2C_6H_5$), 4,90 (s, 2H, Ph-CH_2O), 5,10 (m, 1H, α CH), 6,75 (m, 2H, $PhCH_2$), 7,20 (s, 3H, N-CH_3), -1,55 (s, 1H, COOH)

$C_{18}H_{19}NO_4 \cdot 1/2\ H_2O$ (322,3) Ber.: C 67,10 H 6,26 M 4,34

Gef.: C 67,40 H 6,34 N 4,30

8.6 N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrine

8.6.1 Umsetzung von N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuren

C 1) N-Acylierung des D(-)Phenylephrins

0,025 Mol N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäure werden in 150 ml absol. Te-

trahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 0,025 Mol Triäthylamin auf -15° abgekühlt. Die Lösung von 0,025 Mol Pivaloylchlorid (Trimethylacetylchlorid) in 50 ml absol. THF wird langsam zugetropft und der Reaktionsansatz 4 Std. bei -15° gerührt. Anschließend gibt man auf einmal die Lösung von 0,025 Mol D(-)Phenylephrin in 1 Äquivalent 1n NaOH (25 ml) zu und rührt a Std. bei -15°.

Das THF wird bei 50° Wasserbadtemperatur am Rotationsverdampfer abgezogen. Den Rückstand nimmt man in einer genügenden Menge Chloroform auf und schüttelt nacheinander mit je 500 ml 1n HCl, gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und H_2O aus. Die Chloroformphase wird über Na_2SO_4 sicc. getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die N-(N-Benzyloxicarbonyl-N-methylaminoacyl)-D(-)phenylephrine fallen als Öle in guter Reinheit (DC-Überprüfung) an.

C 2) Hydrogenolytische Abspaltung der Schutzgruppe

Das N-(N-Benzyloxicarbonyl-N-methylaminoacyl)-D(-)phenylephrin wird in 100 ml Lösungsmittel b (das 1 Val 1n HCl enthält) gelöst und nach Zugabe von 10 g Palladium/Kohle (10 %) bei Raumtemperatur im offenen System bis zum Ende der CO_2-Entwicklung (Einleiten des entweichenden Gasstroms in Bariumhydroxidlösung) hydriert. Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator abgetrennt und das Filtrat eingeengt.
Der Rückstand wird in 250 ml 2n HCl aufgenommen und die salzsaure Phase mit 1 l organischer Phase c ausgeschüttelt. Dann wird vorsichtig mit $NaHCO_3$ alkalisiert. Nach Extraktion mit dem Lösungsmittel d (Abtrennung von Nebenprodukten) isoliert man das Phenylephrinderivat mit einem geeigneten Lösungsmittel e.
Die einzelnen Ausschüttelungsphasen sind dünnschichtchromatographisch auf ihre Reinheit zu überprüfen. Bei einigen Verbindungen ist es notwendig, den Ausschüttelungsvorgang zu wiederholen (fraktionierte Extraktion).
Bei denjenigen Substanzen, die als Hydrochloride kristallin anfallen, ist die direkte Isolierung aus dem Filtratrückstand der Hydrogenolyse möglich, zu diesem Zweck kristallisiert man aus einem geeigneten Lösungsmittel um.

8.6.2 Umsetzung von N-(Benzyl)-N-(methyl)-aminosäuren

D 1) N-Acylierung des D(-)Phenylephrins

Die Vorschrift entspricht der Versuchsanordnung C 1). Sie ist wie folgt zu ändern: 0,025 Mol N-(Benzyl)-N-(methyl)-aminosäure werden in 150 ml absol. Tetrahydrofuran suspendiert und ...
Das Tetrahydrofuran wird bei 50° Wasserbadtemperatur am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird in einer genügenden Menge Chloroform aufgenommen und mit ca. 800 ml NH_4OH pH=10 und H_2O ausgeschüttelt ...

D 2) Hydrogenolytische Abspaltung der Schutzgruppe

Die Vorschrift entspricht der Versuchsanordnung C 2). Sie ist wie folgt zu ändern: Das N-(N-Benzyl-N-methylaminoacyl)-D(-)phenylephrin wird in 100 ml Lösungsmittel b (das 1 Val 1n HCl enthält) gelöst und nach Zugabe von 10 g Palladium/Kohle (10 %) bei Raumtemperatur im offenen System 5 Std. hydriert ...

IR-Spektren:

3700 - 2200	breite Absorptionsbanden - assoz. und freie OH- u. NH-Gruppen
3030	arom. CH,
2970 - 2960	aliph. CH,
1650 - 1640	Carbonylgruppe,
790 - 785 cm^{-1}	1,3 disubstit. arom. Ring

Tab. 27: Werte zur Synthese der N-(N-Methylaminoacyl)-D(-)phenylephrine

Verb. Nr.	Verbindung	Versuchsanordnung C						Versuchsanordnung D				
		a	b	c	d	e	FE	a	b	c	d	e
		Zeit(h)	LM	LM	LM	LM		Zeit(h)	LM	LM	LM	LM
69	N-(D-N-Methylalanyl)-D(-)phenylephrin	40	Dioxan /HCl	$CHCl_3$	Benzol /$CHCl_3$	BuOH						
70	N-(L-N-Methylvalyl)-D(-)phenylephrin	36	Dioxan /HCl	-	-	-		72	Diox. /HCl	-	-	-
71	N-(D-N-Methylvalyl)-D(-)phenylephrin	36	Dioxan /HCl	-	-	-						
72	N-(L-N-Methylnorvalyl)-D(-)phenylephrin	40	Dioxan /HCl	Et_2O	$CHCl_3$	BuOH	+	40	Diox. /HCl	Et_2O	-	$CHCl_3$
73	N-(D-N-Methylnorvalyl)-D(-)phenylephrin	40	Dioxan /HCl	Et_2O	$CHCl_3$	BuOH	+					
74	N-(L-N-Methylleucyl)-D(-)phenylephrin	40	Dioxan /HCl	Et_2O	Benzol	$CHCl_3$		24	Diox. /HCl	Et_2O	Benzol	BuOH
75	N-(D-N-Methylleucyl)-D(-)phenylephrin	40	Dioxan /HCl	Et_2O	$CHCl_3$	BuOH	+					
76	N-(L-N-Methylphenylalanyl)-D(-)phenylephrin	24	Dioxan /HCl	Et_2O	-	$CHCl_3$		40	Diox. /HCl	Et_2O	$CHCl_3$	BuOH
77	N-(D-N-Methylphenylalanyl)-D(-)phenylephrin	40	Dioxan /HCl	Et_2O	-	$CHCl_3$						

Abkürzungen: LM = Lösungsmittel; FE = fraktionierte Extraktion

69) N-(D-N-Methylalanyl)-D(-)phenylephrin

C 1) Acylierung:

Ausbeute: 98 % d. Th.; $C_{21}H_{26}N_2O_5$ (386,4);

C 2) Schutzgruppenabspaltung:

braunes Harz; Ausbeute: 65 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,53 Rf_E: 0,30 $[\alpha]_D^{22} = -19,4^o$ (c = 1,0; Äthanol); NMR (C_2D_6SO): τ 2,7-3,45 (m, 4H, C_6H_4), 5,1-5,45 (m, 1H, CH-OH), 6,03 (q, 1H, CH-N, J=7Hz), 6,4-6,7 (m, 2H, CH_2-N), 7,04 u. 7,1 (2s, 3H, OC-N-CH_3), 7,7 (s, 3H, N-CH_3), 8,85 (d, 3H, CH_3, J=7Hz)

$C_{13}H_{20}N_2O_3 \cdot H_2O$ (270,3) Ber.: C 57,76 H 8,20 N 10,36

Gef.: C 58,03 H 8,17 N 9,90

70) N-(L-N-Methylvalyl)-D(-)phenylephrin

C 1) Acylierung:

Ausbeute: 95 % d. Th.; $C_{23}H_{30}N_2O_5$ (414,5);

C 2) Schutzgruppenabspaltung:

Ausbeute: 85 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,63 Rf_E: 0,31

Schmp. (Hydrochlorid): 208-10° (Äthanol); $[\alpha]_D^{22} = -19,8^o$ (c = 1,1; Äthanol)

NMR (C_2D_6SO): τ 2,6-3,4 (m, 4H, C_6H_4), 5,0-5,4 (m, 1H, CH-OH), 5,63 (d, 1H, CH-N), 6,1-6,65 (m, 2H, N-CH_2), 6,85 u. 7,17 (2s, 3H, OC-N-CH_3), 7,54 u. 7,72 (2s, 3H, N-CH_3), 7,8-8,0 (m, 1H, CH-Me_2), 8,8-9,2 (2d, 6H, $(CH_3)_2$, J=7Hz)

$C_{15}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ (316,8) Ber.: C 56,86 H 7,95 N 8,84 Cl 11,45

Gef.: C 56,81 H 7,69 N 8,54 Cl 11,29

D 1) Acylierung:

Ausbeute: 69 % d. Th.; Craig-Verteilung n=100 V=1 Temp.: 20-4° 4,9 g Chloroform/Methanol/Mc Ilvain-Puffer pH=2,7 (10:1:9 Vol. Tle); Verbindung isoliert aus den Elementen 80 - 100; $[\alpha]_D^{22} = +11,7^o$ (c = 1,0; Äthanol)

$C_{22}H_{24}N_2O_3 \cdot H_2O$ (388,5) Ber.: C 68,01 H 8,30 N 7,21

Gef.: C 68,45 H 8,30 N 6,92

D 2) Schutzgruppenabspaltung:

Ausbeute: 5 % d. Th.; DC rein; Schmp. (Hydrochlorid): 205-7° (Äthanol)

$[\alpha]_D^{22} = -20,4^o$ (c = 1,0; Äthanol); NMR (C_2D_6SO): identisch mit Spektrum unter C 2)

$C_{15}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ (316,8)	Ber.:	C 56,86	H 7,95	N 8,84	Cl 11,45
	Gef.:	C 56,93	H 7,68	N 8,70	Cl 11,29

71) N-(D-N-Methylvalyl)-D(-)phenylephrin

C 1) Acylierung:

Ausbeute: 98 % d. Th.; $C_{23}H_{30}N_2O_5$ (414,5);

C 2) Schutzgruppenabspaltung:

Ausbeute: 72 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,63 Rf_E: 0,31

Schmp. (Hydrochlorid): 202-3° (Äthanol/Äther/Petroläther); $[\alpha]_D^{22} = -84,4^o$ (c = 1,0; Äthanol); NMR (C_2D_6SO): τ 2,6-3,4 (m, 4H, C_6H_4), 5,0-5,35 (m, 1H, CH-OH), 5,4-5,75 (m, 1H, CH-N), 6,2-6,65 (m, 2H, N-CH_2), 6,85 u. 6,95 (2s, 3H, OC-N-CH_3), 7,46 u. 7,54 (2s, 3H, N-CH_3), 7,7-8,0 (m, 1H, CH-Me_2), 8,75-9,2 (m, 6H, $(CH_3)_2$)

$C_{15}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ (316,8)	Ber.:	C 56,86	H 7,95	N 8,84	Cl 11,45
	Gef.:	C 56,85	H 8,10	N 8,56	Cl 11,28

72) N-(L-N-Methylnorvalyl)-D(-)phenylephrin

C 1) Acylierung:

Ausbeute: 98 % d. Th.; $C_{23}H_{30}N_2O_5$ (414,5);

C 2) Schutzgruppenabspaltung:

Ausbeute: 66 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,61 Rf_E: 0,27

Schmp.: (Hydrochlorid): 152-5° (Essigsäureäthylester/Äthanol); $[\alpha]_D^{22} = -33,7^o$ (c = 1,0; Äthanol); NMR (C_2D_6SO): τ 2,65-3,5 (m, 4H, C_6H_4), 5,0-5,5 (m, 1H, CH-OH), 5,8-6,35 (m, 1H, CH-N), 6,4-6,75 (m, 2H, N-CH_2), 7,0 u. 7,16 (2s, 3H, OC-N-CH_3), 7,67 u. 7,85 (2s, 3H, N-CH_3), 8,15-8,9 (m, 4H, $(CH_2)_2$), 9,23 (t, 3H, CH_3, J=7Hz)

$C_{15}H_{24}N_2O_3 \cdot 1,5\ H_2O$ (307,4)	Ber.:	C 58,61	H 8,85	N 9,11	
	Gef.:	C 58,62	H 8,55	N 8,70	
$C_{15}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ (316,8)	Ber.:	C 56,86	H 7,95	N 8,84	
	Gef.:	C 56,54	H 7,62	N 8,90	

D 1) Acylierung:

Ausbeute: 77 % d. Th.; $C_{22}H_{30}N_2O_3$ (370,4);

D 2) Schutzgruppenabspaltung:

Ausbeute: 28 % d. Th.; DC rein; Schmp. (Hydrochlorid): 148-53° (Essigsäure-äthylester/Äthanol); $[\alpha]_D^{22} = -33,0°$ (c = 0,5; Äthanol);

$C_{15}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ (316,8) Ber.: C 56,86 H 7,95 N 8,84

Gef.: C 56,95 H 7,69 N 8,74

73) N-(D-N-Methylnorvalyl)-D(-)phenylephrin

C 1) Acylierung:

Ausbeute: 69 % d. Th.; $C_{23}H_{30}N_2O_5$ (414,5);

C 2) Schutzgruppenabspaltung:

braunes Harz; Ausbeute: 73 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,61 Rf_E: 0,32 $[\alpha]_D^{22} = -37,1°$ (c = 0,9; Äthanol); NMR (C_2D_6SO): τ 2,65-3,4 (m, 4H, C_6H_4), 5,0-5,45 (m, 1H, C<u>H</u>-OH), 5,65-6,1 (m, 1H, CH-N), 6,35-6,8 (m, 2H, CH_2-N), 6,97 u. 7,03 (2s, 3H, OC-N-CH_3), 7,55-7,75 (m, 3H, N-CH_3), 8,1-8,9 (m, 4H, $(CH_2)_2$), 9,13 (t, 3H, CH_3, J=6Hz)

$C_{15}H_{24}N_2O_3 \cdot 1,5\ H_2O$ (307,4) Ber.: C 58,61 H 8,85 N 9,11

Gef.: C 58,86 H 8,55 N 8,72

74) N-(L-N-Methylleucyl)-D(-)phenylephrin

C 1) Acylierung:

Ausbeute: 98 % d. Th.; $C_{24}H_{32}N_2O_5$ (428,5)

C 2) Schutzgruppenabspaltung:

Ausbeute: 98 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,65 Rf_E: 0,40

Schmp. (Base): 142° (Essigsäureäthylester/Äthanol); $[\alpha]_D^{22} = -12,6°$ (c = 1,0; Äthanol); NMR (C_2D_6SO): τ 2,65-3,45 (m, 4H, C_6H_4), 4,65-5,5 (m, 2H, CH-N u. C<u>H</u>-OH), 6,45-6,75 (m,2H, N-CH_2), 6,97 u. 7,11 (2s, 3H, OC-N-CH_3), 7,74 u. 7,95 (2s, 3H, N-CH_3), 8,2-8,9 (m, 4H, $(CH_2)_2$), 9,1 (2d, 6H, $(CH_3)_2$, J=6Hz)

$C_{16}H_{26}N_2O_3$ (294,4) Ber.: C 65,28 H 8,90 N 9,51

Gef.: C 65,31 H 8,73 N 9,80

D 1) Acylierung:

Ausbeute: 87 % d. Th.; Craig-Verteilung n = 100 V = 1 Temp.: 20-4° 15,0 g Chloroform/Methanol/Mc Ilvain Puffer pH = 2,95 (10 : 1 : 9 Vol. Tle.) Verbindung isoliert aus den Elementen 75 - 100; $[\alpha]_D^{22}$ = -4,7° (c = 0,4; Äthanol);

$C_{23}H_{32}N_2O_3 \cdot 1/2\ H_2O$ (391,5) Ber.: C 70,55 H 8,49 N 7,12

Gef.: C 70,40 H 8,43 N 7,13

D 2) Schutzgruppenabspaltung:

Ausbeute: 40 % d. Th.; DC rein; Schmp.: 138° (Essigsäureäthylester/Äthanol); $[\alpha]_D^{22}$ = -12,9° (c = 1,0; Äthanol); NMR ($CDCl_3$): τ 2,65-7,4 (m, 4H, C_6H_4), 5,0-5,3 (m, 1H, C<u>H</u>-OH), 5,5-5,8 (m, 1H, CH-N), 6,25-6,75 (m, 2H, CH_2-N), 7,05 (s, 3H, OC-N-CH_3), 7,33 u. 7,97 (2s, 3H, N-CH_3), 8,1-8,8 (m, 3H, CH-CH_2), 9,0 u. 9,12 (2d, 6H, $(CH_3)_2$, J=7Hz)

$C_{16}H_{26}N_2O_3 \cdot H_2O$ (312,4) Ber.: C 61,32 H 9,00 N 8,93

Gef.: C 61,65 H 9,12 N 9,20

75) <u>N-(D-N-Methylleucyl)-D(-)phenylephrin</u>

C 1) Acylierung:

Ausbeute: 94 % d. Th.; $C_{24}H_{32}N_2O_5$ (428,5);

C 2) Schutzgruppenabspaltung

braunes Harz; Ausbeute: 73 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,63 Rf_E: 0,42 $[\alpha]_D^{22}$ = -39,5° (c = 1,0; Äthanol); NMR (C_2D_6SO): τ 2,65-3,4 (m, 4H, C_6H_4), 5,1-5,35 (m, 1H, C<u>H</u>-OH), 5,5-5,8 (m, 1H, CH-N), 6,35-6,55 (m, 2H, CH_2-N), 6,63 u. 6,75 (2s, 3H, OC-N-CH_3), 6,93 u. 7,0 (2s, 3H, N-CH_3), 8,2-8,8 (m, 3H, CH-CH_2), 9,1 (2d, 6H, $(CH_3)_2$, J=6Hz)

$C_{16}H_{26}N_2O_3 \cdot 3\ H_2O$ (348,4) Ber.: C 55,15 H 9,25 N 8,04

Gef.: C 55,43 H 8,91 N 8,06

76) <u>N-(L-N-Methylphenylalanyl)-D(-)phenylephrin</u>

C 1) Acylierung:

Ausbeute: 84 % d. Th.; $C_{26}H_{29}N_2O_5$ (449,5)

C 2) Schutzgruppenabspaltung:

braunes Harz; Ausbeute: 94 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,63 Rf_E: 0,42 $[\alpha]_D^{22}$ = +30,2° (c = 1,1; Äthanol); NMR ($CDCl_3$): τ 2,6-3,4 (m, 4H, C_6H_4),

2,77 (s, 5H, C_6H_5), 5,0-5,8 (m, 2H, CH-OH u. CH-N), 6,1-6,9 (m, 4H, CH_2-N u. Ph-CH_2), 7,07 u. 7,25 (2s, 3H, OC-N-CH_3), 7,5 u. 7,7 (2s, 3H, N-CH_3)

$C_{19}H_{24}N_2O_3 \cdot 1/2\ H_2O$ (337,4) Ber.: C 67,64 H 7,46 N 8,30
Gef.: C 67,82 H 7,54 N 8,23

D 1) Acylierung

Ausbeute: 90 % d. Th.; Craig-Verteilung: n = 100 V = 1 Temp.: 20-4° 5,0 g Chloroform/Methanol/Mc Ilvain-Puffer pH=2,5 (10:1:9 Vol. Tle.), Verbindung isoliert aus den Elementen 65-85

$[\alpha]_D^{22} = +16,8^\circ$ (c = 0,5; Äthanol)

$C_{26}H_{30}N_2O_3 \cdot H_2O$ (436,5) Ber.: C 71,45 H 7,39 N 6,41
Gef.: C 71,40 H 7,66 N 6,26

D 2) Schutzgruppenabspaltung:

Ausbeute: 84 % d. Th.; DC rein; $[\alpha]_D^{22} = +28,1^\circ$ (c = 0,4; Äthanol)

NMR ($CDCl_3$): identisch mit spektrum unter C 2)

$C_{19}H_{24}N_2O_3$ (328,4) Ber.: C 69,49 H 7,36 N 8,55
Gef.: C 69,21 H 7,07 N 8,23

77) N-(D-N-Methylphenylalanyl)-D(-)phenylephrin

C 1) Acylierung:

Ausbeute: 95 % d. Th.; $C_{26}H_{29}N_2O_5$ (449,5);

C 2) Schutzgruppenabspaltung:

gelbes Harz; Ausbeute: 81 % d. Th.; DC rein; Rf_D: 0,63 Rf_E: 0,48 $[\alpha]_D^{22} = -55,3^\circ$ (c = 1,0; Äthanol); NMR (C_2D_6SO): τ 2,6-3,45 (m, 4H, C_6H_4), 2,73 (s, 5H, C_6H_5), 5,2-5,5 (m, 1H, CH-OH), 6,1-7,0 (m, 5H, CH-N u. CH_2-N u. Ph-CH_2), 7,17 (s, 3H, OC-N-CH_3), 7,8 (s, 3H, N-CH_3)

$C_{19}H_{24}N_2O_3 \cdot 1/2\ H_2O$ (337,4) Ber.: C 67,64 H 7,46 N 8,30
Gef.: C 67,29 H 7,40 N 7,95

8.7 N-Methylaminosäuren

8.7.1 Hydrogenolyse von N-(Benzyl)-N-(methyl)-aminosäuren

Die Benzylmethylaminosäure wird in 90%-iger Essigsäure gelöst und mit 10%-igem Palladium auf Kohle hydriert. Bei Phenylalanin ist aus Löslichkeitsgründen der Zusatz 1 Äquivalents Säure nötig. Nach erfolgter Hydrierung wird vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

8.7.2 Hydrogenolyse von N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuren

Die N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäure wird in einer Mischung aus Essigsäureäthylester/Methanol/H_2O (2 : 2 : 1 Vol. Tle.) gelöst und nach Zugabe von 10%-igem Palladium auf Kohle bis zum Ende der CO_2-Entwicklung hydriert.
Der Katalysator wird dann abgetrennt, gut mit Methanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand kann aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert werden.

IR-Spektren:

2970 - 2950	aliph. CH,
2440 - 2400	N^+H_2,
1600 - 1580 cm^{-1}	COO^--Gruppe

N-(Methyl)-aminosäuren durch Hydrogenolyse von N-(Benzyl)-N-(methyl)-aminosäuren

78) D-N(Methyl)-alanin

Ausbeute: 73 % d. Th.; Subl. ab 235° (Methanol); $[\alpha]_D^{22} = -11,1°$ (c = 1,0; 6n HCl); $[\alpha]_D^{22} = -4,9°$ (c = 2,0; H_2O); NMR (CD_3COOD): τ 6,10 (q, 1H, CH-N, J=7Hz), 7,20 (s, 3H, N-CH_3), 8,45 (d, 3H, CH_3, J=7Hz)

$C_4H_9NO_2$ (103,1) Ber.: C 46,59 H 8,80 N 13,58
Gef.: C 46,79 H 8,88 N 13,86

79) D-N-(Methyl)-valin

Ausbeute: 75 % d. Th.; Subl. ab 270° (Äthanol/H_2O); $[\alpha]_D^{22} = -35,0°$ (c = 1,0; 6n HCl); NMR (CD_3COOD): τ 6,27 (d, 1H, CH-N, J=4Hz), 7,2 (s, 3H, N-CH_3), 7,4-8,05 (m, 1H, CH-Me_2), 8,92 u. 8,95 (2d, 6H, $(CH_3)_2$, J=7Hz)

$C_6H_{13}NO_2$ (131,1) Ber.: C 54,94 H 9,99 N 10,68
Gef.: C 54,93 H 9,77 N 10,38

80) D,L-N-(Methyl)-valin

Ausbeute: 77 % d. Th.; Subl. ab 270° (Äthanol/H_2O);

$C_6H_{13}NO_2$ (131,1) Ber.: C 54,94 H 9,99 N 10,68
Gef.: C 54,81 H 9,92 N 10,65

81) L-N-(Methyl)-norvalin

Ausbeute: 78 % d. Th.; Subl. ab 255° (Äthanol/H_2O); $[\alpha]_D^{22} = +33,2°$ (c = 1,0; 6n HCl); NMR (CD_3COOD): τ 6,0-6,3 (m, 1H, CH-N), 7,2 (s, 3H, N-CH_3), 7,8-8,8 (m, 4H, CH_2-CH_2), 9,05 (t, 3H, CH_3, J=7Hz)

$C_6H_{13}NO_2$ (131,1) Ber.: C 54,94 H 9,99 N 10,68
Gef.: C 55,00 H 9,59 N 10,46

82) D-N-(Methyl)-norvalin

Ausbeute: 82 % d. Th.; Subl. ab 240° (Äthanol/H_2O); $[\alpha]_D^{22} = -34,8°$ (c = 1,0; 6n HCl); NMR (CD_3COOD): τ 6,0-6,3 (m, 1H, CH-N), 7,2 (s, 3H, N-CH_3), 7,8-8,8 (m, 4H, CH_2-CH_2), 9,05 (t, 3H, CH_3, J=7Hz)

$C_6H_{13}NO_2$ (131,1) Ber.: C 54,94 H 9,99 N 10,68
Gef.: C 55,00 H 9,59 N 10,46

83) D,L-N-(Methyl)-norvalin

Ausbeute: 38 % d. Th.; Subl. ab 260° (Äthanol/H_2O);

$C_6H_{13}NO_2$ (131,1) Ber.: C 54,94 H 9,99 N 10,68
Gef.: C 54,85 H10,05 N 10,68

84) D-N-(Methyl)-leucin

Ausbeute: 75 % d. Th.; Subl. ab 230° (H_2O/Aceton); $[\alpha]_D^{22}$ = -33,3° (c = 1,0; 6n HCl); NMR (CD_3COOD): τ 5,95-6,4 (m, 1H, CH-N), 2,8 (s, 3H, N-CH_3), 7,9-8,5 (m, 3H, CH-CH_2), 9,05 (d, 6H, $(CH_3)_2$, J=5Hz)

$C_7H_{15}NO_2$ (145,2)	Ber.:	C 57,90	H 10,41	N 9,65
	Gef.:	C 58,00	H 10,09	N 10,00

85) D,L-N-(Methyl)-leucin

Ausbeute: 90 % d. Th.; Subl. ab 260° (H_2O/Aceton);

$C_7H_{15}NO_2$ (145,2)	Ber.:	C 57,90	H 10,41	N 9,65
	Gef.:	C 58,00	H 10,42	N 9,65

86) D,L-N-(Methyl)-norleucin

Ausbeute: 62 % d. Th.; Subl. ab 257° (H_2O/Aceton);

$C_7H_{15}NO_2 \cdot H_2O$(163,2)	Ber.:	C 51,40	H 10,50	N 8,60
	Gef.:	C 51,20	H 10,45	N 8,61

87) D,L-N-(Methyl)-isoleucin

Ausbeute: 69 % d. Th.; Subl. ab 260° (Aceton/H_2O);

$C_7H_{15}NO_2$ (145,2)	Ber.:	C 57,90	H 10,41	N 9,65
	Gef.:	C 58,00	H 10,54	N 9,38

88) D,L-N-(Methyl)-phenylglycin

Ausbeute: 58 % d. Th.; Subl. ab 255° (H_2O);

$C_9H_{11}NO_2$ (165,1)	Ber.:	C 65,40	H 6,70	N 8,48
	Gef.:	C 65,55	H 6,84	N 8,51

89) D-N-(Methyl)-phenylalanin

Zusatz von 1 Val $HClO_4$; nach Filtration und Eindampfen im Vakuum wird in H_2O gelöst und mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung neutralisiert, worauf die Methylaminosäure ausfällt.

Ausbeute: 42 % d. Th.; Schmp.: 255° Zers. (H_2O); $[\alpha]_D^{22}$ = -27,8° (c = 1,0;

6n HCl); NMR (DCl): τ 2,5 (s, 5H, C_6H_5), 5,5-5,8 (m, 1H, CH-N), 6,45-6,7 (m, 2H, CH_2), 7,1 (s, 3H, N-CH_3)

$C_{10}H_{13}NO_2$ (179,2) Ber.: C 67,02 H 7,31 N 7,82

Gef.: C 67,40 H 7,21 N 7,69

90) D,L-N-(Methyl)-phenylalanin

Ausbeute: 49 % d. Th.; Schmp.: 255° (H_2O);

$C_{10}H_{13}NO_2$ (179,2) Ber.: C 67,02 H 7,31 N 7,82

Gef.: C 67,40 H 7,27 N 7,69

N-(Methyl)-aminosäuren durch Hydrogenolyse von N-(Benzyloxicarbonyl)-N-(methyl)-aminosäuren

91) D-N-(Methyl)-alanin

Ausbeute: 13 % d. Th.; Subl. ab 240° (Methanol); $[\alpha]_D^{22} = -14,8°$ (c = 1,0; 6n HCl);

$C_4H_9NO_2$ (103,1) Ber.: C 46,59 H 8,80 N 13,58

Gef.: C 46,42 H 8,73 N 13,60

92) L-N-(Methyl)-valin

Ausbeute: 48 % d. Th.; Subl. ab 275° (Äthanol/H_2O) Lit.[40]: Subl. 250° $[\alpha]_D^{22} = +32,8°$ (c = 1,0; 6n HCl); Lit.[40]: $[\alpha]_D^{22} = +33,1°$ (c = 1,0; 6n HCl);

$C_6H_{13}NO_2$ (131,1) Ber.: C 54,94 H 9,99 N 10,68

Gef.: C 54,78 H 10,02 N 10,43

93) D-N-(Methyl)-valin

Ausbeute: 50 % d. Th.; Subl. ab 265° (Äthanol/H_2O); $[\alpha]_D^{22} = -33,7°$ (c = 1,0; 6n HCl)

$C_6H_{13}NO_2$ (131,1) Ber.: C 54,94 H 9,99 N 10,68

Gef.: C 54,77 H 10,11 N 10,53

94) L-N-(Methyl)-norvalin

Ausbeute: 55 % d. Th.; Subl. ab 230° (H_2O/Äthanol/Äther); $[\alpha]_D^{22} = +33,8°$ (c = 1,0; 6n HCl); NMR (CD_3COOD): τ 6,0-6,3 (m, 1H, CH-N), 7,2 (s, 3H, N-CH_3), 7,8-8,8 (m, 4H, CH_2-CH_2), 9,08 (t, 3H, CH_3)

$C_6H_{13}NO_2$ (131,1) Ber.: C 54,94 H 9,99 N 10,68

Gef.: C 54,91 H 9,94 N 10,66

95) D-N-(Methyl)-norvalin

Ausbeute: 63 % d. Th.; Subl. ab 240° (Äthanol/H_2O); $[\alpha]_D^{22} = -32,7°$ (c = 1,0; 6n HCl); NMR (CD_3COOD): τ 6,0-6,3 (m, 1H, CH-N), 7,2 (s, 3H, N-CH_3), 7,8-8,8 (m, 4H, CH_2-CH_2), 9,05 (t, 3H, CH_3)

$C_6H_{13}NO_2$ (131,1) Ber.: C 54,94 H 9,99 N 10,68

Gef.: C 54,81 H 9,97 N 10,63

96) L-N-(Methyl)-leucin

Ausbeute: 86 % d. Th.; Subl. ab 260° (H_2O/Aceton); $[\alpha]_D^{22} = +31,6°$ (c = 0,6; 6n HCl); NMR (CD_3COOD): τ 5,9-6,3 (m, 1H, CH-N), 7,17 (s, 3H, N-CH_3), 7,8-8,6 (m, 3H, CH-CH_2), 9,03 (d, 6H, $(CH_3)_2$, J=5Hz)

$C_7H_{15}NO_2$ (145,2) Ber.: C 57,90 H 10,41 N 9,65

Gef.: C 58,20 H 10,09 N 9,59

97) D-N-(Methyl)-leucin

Ausbeute: 50 % d. Th.; Subl. ab 255° (H_2O/Aceton); $[\alpha]_D^{22} = -33,8$ (c = 1,0; 6n HCl);

$C_7H_{15}NO_2$ (145,2) Ber.: C 57,90 H 10,41 N 9,65

Gef.: C 57,75 H 10,62 N 9,74

98) D-N-(Methyl)-phenylalanin

Ausbeute: 73 % d. Th.; Schmp.: 255° Zers. (Aceton); $[\alpha]_D^{22} = -27,0°$ (c = 1,0; 6n HCl);

$C_{10}H_{13}NO_2$ (179,2) Ber.: C 67,02 H 7,31 N 7,82

Gef.: C 66,75 H 7,30 N 7,85

8.8 N-Benzyloxicarbonylaminosäuren

Die N-Benzylcarbonylaminosäuren wurden nach folgender allgemeiner Vorschrift dargestellt [71-73]:

Zu einer Lösung von 0,1 Mol Aminosäure in 0,1 Mol NaOH (2n) werden unter Eiskühlung und kräftigem Schütteln 0,1 Mol Benzyloxicarbonylchlorid (50 %-ige Lösung in Toluol) und 0,1 Mol NaOH (2 oder 4n) in jeweils 3-4 Portionen innerhalb 20 bis 25 Minuten zugesetzt. Die Toluolschicht wird abgetrennt und die wässrige Schicht sofort zweimal ausgeäthert. Dann wird unter Eiskühlung mit konz. HCl bis zum Farbumschlag von Kongorot (pH = 3) angesäuert. Der meist ölige Niederschlag wird in Essigsäureäthylester aufgenommen. Die organische Phase wird bis zur Säurefreiheit mit H_2O gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum abgezogen. Den Rückstand kristallisiert man aus einem geeigneten Lösungsmittel um.

IR-Spektren:

3330 - 3300	assoz. NH,
3040 - 3020	arom. CH,
2950	aliph. CH,
2600	verbrückte OH,
1740 - 1690	Carbonylgruppen,
1540 - 1520	Amid II,
750 - 730,695 cm^{-1}	arom. CH

99) D-(N-Benzyloxicarbonyl)-valin

Ausbeute: 90 % d. Th.; Schmp.: 61-3° (Essigsäureäthylester/n-Hexan); $[\alpha]_D^{22} = -0,1^\circ$ (c = 1, Äthanol); NMR ($CDCl_3$): τ 2,60 (s, 5H, C_6H_5), 4,80 (s, 2H, OCH_2), 5,60 (m, 1H, αCH), 9,00 (2d, 7H, $(CH_3)_2CH$, J = 7Hz), -2,90 (s, 1H, COOH)

$C_{13}H_{17}NO_4$ (251,2) Ber.: C 62,14 H 6,82 N 5,57

Gef.: C 61,66 6,70 N 5,56

100) L-(N-Benzyloxicarbonyl)-norvalin

Ausbeute: 99 % d. Th.; Schmp.: 88-9° (Essigsäureäthylester/n-Hexan) $[\alpha]_D^{22} = -9,4^\circ$ (c = 1,0; Äthanol); NMR ($CDCl_3$): τ 2,60 (s, 5H, C_6H_5), 4,85 (s, 2H, OCH_2), 5,60 (m, 1H, α CH), 8,0-9,3 (m, 7H, CH_3-$(CH_2)_2$-) -2,75 (s, 1H, COOH)

$C_{13}H_{17}NO_4$ (251,2)	Ber.:	C 62,14	H 6,82	N 5,57
	Gef.:	C 62,61	H 6,81	N 5,83

101) D-(N-Benzyloxicarbonyl)-norvalin

Ausbeute: 98 % d. Th.; Schmp.: 86-8° (Essigsäureäthylester/n-Hexan) $[\alpha]_D^{22} = +9,1^\circ$ (c = 1,0; Äthanol); NMR ($CDCl_3$): τ 2,60 (s, 5H, C_6H_5), 4,80 (s, 2H, OCH_2), 5,60 (m, 1H, α CH), 8,0-9,3 (m, 7H, CH_3-$(CH_2)_2$-), -2,75 (s, 1H, COOH)

$C_{13}H_{17}NO_4$ (251,2)	Ber.:	C 62,14	H 6,82	N 5,57
	Gef.:	C 62,17	H 6,70	N 5,35

102) D-(N-Benzyloxicarbonyl)-leucin

Ausbeute: 99 % d. Th.; Öl; $[\alpha]_D^{22} = +16,8^\circ$ (c = 1,2; Äthanol); NMR ($CDCl_3$): τ 2,65 (s, 5H, C_6H_5), 4,80 (s, 2H, OCH_2), 5,60 (m, 1H, α CH), 8,35 (m, 3H, CH-CH_2), 9,10 (d, 6H, $(CH_3)_2$, J = 6Hz), -1,45 (s, 1H, COOH)

$C_{14}H_{19}NO_4 \cdot 1/2\ H_2O$ (274,3)	Ber.:	C 61,40	H 7,32	N 5,11
	Gef.:	C 61,07	H 7,06	N 5,00

Herstellung des Dicyclohexylammoniumsalzes

Äquimolare Mengen D-(N-Benzyloxicarbonyl)-leucin und N,N-Dicyclohexylamin werden in Äther gelöst, vereinigt und kurz auf dem Wasserbad erwärmt. Der Äther wird abgezogen und der Rückstand aus Tetrahydrofuran umkristallisiert.

Schmp.: 150°; $[\alpha]_D^{22} = +3,65$ (c = 1,0; Äthanol)

$C_{26}H_{42}N_2O_4$ (446,6)	Ber.:	C 69,92	H 9,25	N 6,27
	Gef.:	C 69,81	H 8,97	N 6,32

103) D,L-(N-Benzyloxicarbonyl)-norleucin

Ausbeute: 84 % d. Th.; Schmp.: 105-7° (Tetrachlorkohlenstoff)

$C_{14}H_{19}NO_4$ (265,3) Ber.: C 61,40 H 7,32 N 5,11

Gef.: C 61,28 H 6,99 N 5,02

104) D-(N-Benzyloxicarbonyl)-phenylalanin

Ausbeute: 92 % d. Th.; Schmp.: 72-8°; $[\alpha]_D^{22} = -5,1°$ (c = 1,2; Äthanol);

NMR ($CDCl_3$): τ 2,60 (s, 5H, C_6H_5), 2,80 (s, 5H, C_6H_5), 4,90 (s, 2H, OCH_2), 5,35 (m, 1H, α CH), 6,85 (m, 2H, CH_2), -1,60 (s, 1H, COOH)

$C_{17}H_{17}NO_4$ (299,3) Ber.: C 68,22 H 5,72 N 4,68

Gef.: C 68,31 H 5,80 N 4,72

8.9 N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrine

8.9.1 Anhydridmethode

A 1) N-Acylierung des D(-)Phenylephrins

Die Vorschrift entspricht der Versuchsanordnung C 1) Abschnitt 8.6.1., es werden N-Benzyloxicarbonyl-aminosäuren eingesetzt.

A 2) Hydrogenolytische Abspaltung der Schutzgruppe

Die Vorschrift entspricht der Versuchsanordnung C 2) Abschnitt 8.6.1

8.9.2 CDI-Methode

B 1) N-Acylierung des D(-)Phenylephrins

0,025 Mol N-Benzyloxicarbonyl-aminosäure werden in 25 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst und bei der Temperatur f mit 0,025 Mol 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt.

Nach 20 - 30 Minuten ist die CO_2-Entwicklung beendet. Man gibt zu der Lösung 0,025 Mol)(-)Phenylephrin und rührt bei der genannten Temperatur noch g Stunden. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird in 250 ml Chloroform aufgenommen und nacheinander mit je 500 ml 1n HCl, gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und H_2O ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 sicc. getrocknet und am Vakuum abgezogen.

B 2) Hydrogenolytische Abspaltung der Schutzgruppe

Die Hydrogenolyse erfolgt wie unter C 2) Abschnitt 8.6.1 beschrieben.

IR-Spektren:

3700 - 2200	breite Banden - assoz. und freie OH- u. NH-Gruppen,
3030	arom. CH,
2970 - 2930	aliph. CH,
1650 - 1640	Carbonylgruppe,
790 cm^{-1}	1,3 disubst. arom. Ring.

105) N-(L-Alanyl)-D(-)phenylephrin

A 1) Acylierung:

Ausbeute: 90 % d. Th.; $C_{20}H_{24}N_2O_5$ (372,4)

A 2) Schutzgruppenabspaltung:

gelbes Harz; Ausbeute: 47 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,57 Rf_E: 0,32 $[\alpha]_D^{22} = -27,9^o$ (c = 1,0; Äthanol); NMR (C_2D_6SO): τ 2,7-3,5 (m, 4H, C_6H_4), 5,0-5,5 (m, 2H, CH-OH u. CH-N), 5,3-5,65 (m, 2H, CH_2-N), 7,0 u. 7,13 (2s, 3H, N-CH_3), 8,7 u. 8.76 (2d, 3H, CH_3, J=5Hz)

$C_{12}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$ (274,7) Ber.: C 52,70 H 6,98 N 10,11

Gef.: C 53,05 H 6,88 N 9,84

Tab. 28: Werte zur Synthese von N-(Aminoacyl)-D(-)phenylephrinen

Verb. Nr.	Verbindung	Methode A						Methode B		
		a	b	c	d	e		f	g	b
		Zeit(h)	LM	LM	LM	LM	FE	Temp.	Zeit(h)	LM
105	N-(L-Alanyl)-D(-)phenylephrin	16	Dioxan/ H_2O/HCl	$CHCl_3$	-	BuOH				
106	N-(D-Alanyl)-D(-)phenylephrin	20	Dioxan/ H_2O/HCl	$CHCl_3$	-	BuOH				
107	N-(L-Valyl)-D(-)phenylephrin	20	Dioxan/ HCl	-	-	-		-15^o	16	Dioxan /HCl
108	N-(D-Valyl)-D(-)phenylephrin	40	Dioxan/ HCl	Et_2O	$CHCl_3$	BuOH	+			
109	N-(L-Norvalyl)-D(-)phenylephrin	40	Dioxan/ HCl	Et_2O	$CHCl_3$	BuOH				
110	N-(D-Norvalyl)-D(-)phenylephrin	44	Dioxan/ HCl	Et_2O	$CHCl_3$	BuOH				
111	N-(L-Leucyl)-D(-)phenylephrin	40	Dioxan/ HCl	-	-	-		-15^o	20	Dioxan /HCl
112	N-(D-Leucyl)-D(-)phenylephrin	20	Dioxan/ HCl	$CHCl_3$	$CHCl_3$	BuOH	+			
113	N-(L-Phenylalanyl)-D(-)phenylephrin	40	Dioxan/ HCl	-	-	-		RT	60	MeOH
114	N-(D-Phenylalanyl)-D(-)phenylephrin	40	Dioxan/ HCl	-	-	-		-15^o	40	Dioxan /HCl

Abkürzungen: LM = Lösungsmittel; FE = fraktionierte Extraktion; RT = Raumtemperatur

106) N-(D-Alanyl)-D(-)phenylephrin

A 1) Acylierung:

Ausbeute: 90 % d. Th.; $C_{20}H_{24}N_2O_5$ (372,4)

A 2) Schutzgruppenabspaltung:

braunes Harz; Ausbeute: 54 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,56 Rf_E: 0,33
$[\alpha]_D^{22} = -33,7^o$ (c = 0,9; Äthanol); NMR (C_2D_6SO): τ 2,7-3,7 (m, 4H, C_6H_4), 5,1-5,4 (m, 1H, C<u>H</u>-OH), 5,6-5,9 (m, 1H, CH-N), 6,45-6,75 (m, 2H, CH_2-N), 7,04 u. 7,13 (2s, 3H, N-CH_3), 8,76 (d, 3H, CH_3, J=7Hz)

$C_{12}H_{18}N_2O_3 \cdot 2H_2O$ (274,3) Ber.: C 52,54 H 8,08 N 10,21
Gef.: C 52,26 H 7,90 N 9,91

107) N-(L-Valyl)-D(-)phenylephrin

A 1) Acylierung:

Ausbeute: 95 % d. Th.; $C_{22}H_{28}N_2O_5$ (400,4)

A 2) Schutzgruppenabspaltung:

Ausbeute: 71 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,67 Rf_E: 0,43
Schmp. (Hydrochlorid): 225° (Äthanol) Lit.[3]: 212/3° (Äthanol)
$[\alpha]_D^{22} = -9,1^o$ (c = 0,8; Äthanol) Lit.[3]: -8,65° (c = 0,8; Äthanol)
NMR ($C_2HF_3O_2$): τ 2,4-3,15 (m, 4H, C_6H_4), 4,55-5,0 (m, 1H, C<u>H</u>-OH), 5,2-5,55 (m, 1H, CH-N), 5,85-6,2 (m, 2H, CH_2-N), 6,76 u. 6,98 (2s, 3H, N-CH_3), 8,83 u. 8.98 (2d, 7H, $(CH_3)_2$-CH, J=7 Hz)

$C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ (302,8)

B 1) Acylierung:

Ausbeute: 78 % d. Th.; $C_{22}H_{28}N_2O_5$ (400,4)

B 2) Schutzgruppenabspaltung:

Ausbeute: 88 % d. Th.; Schmp. (Hydrochlorid): 212-4° (Äthanol);
$[\alpha]_D^{22} = -8,4^o$ (c = 0,8; Äthanol)

$C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ (302,8)

108) N-(D-Valyl)-D(-)phenylephrin

A 1) Acylierung:

Ausbeute: 88 % d. Th.; $C_{22}H_{28}N_2O_5$ (400,4)

A 2) Schutzgruppenabspaltung:

gelbbraunes Harz; Ausbeute: 92 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,71 Rf_E: 0,48 $[\alpha]_D^{22} = -64,8^o$ (c = 1,0; Äthanol); NMR (C_2D_6SO): τ 2,65-3,35 (m, 4H, C_6H_4), 5,0-5,4 (m, 1H, C<u>H</u>-OH), 6,0-6,3 (m, 1H, CH-N), 6,4-6,65 (m, 2H, CH_2-N), 6,95 u. 7.07 (2s, 3H, N-CH_3), 7,95-8,35 (m, 1H, C<u>H</u>-$(CH_3)_2$), 8,9-9,25 (m, 6 H, $(CH_3)_2$-)

$C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 1,5\ H_2O$ (293,3) Ber.: C 57,30 H 8,60 N 9,55

Gef.: C 57,12 H 8,46 N 9,33

109) <u>N-(L-Norvalyl)-D(-)phenylephrin</u>

A 1) Acylierung:

Ausbeute: 95 % d. Th.; $C_{22}H_{28}N_2O_5$ (400,4)

A 2) Schutzgruppenabspaltung:

braunes Harz; Ausbeute: 78 % d. Th. DC rein Rf_D: 0,69 Rf_E: 0,36 $[\alpha]_D^{22} = +12,8^o$ (c = 1,0; Äthanol); NMR (C_2D_6SO): τ 2,7-3,55 (m, 4H, C_6H_4), 5,2-5,5 (m, 1H, C<u>H</u>-OH), 5,6-6,0 (m, 1H, CH-N), 6,4-6,75 (m, 2H, CH_2-N), 7,05-7,18 (2s, 3H, N-CH_3), 8,5-9,35 (m, 7H, $(CH_2)_2$-CH_3)

$C_{14}H_{22}N_2O_3$ (266,3) Ber.: C 63,13 H 8,32 N 10,52

Gef.: C 62,78 H 8,42 N 10,17

110) <u>N-(D-Norvalyl)-D(-)phenylephrin</u>

A 1) Acylierung:

Ausbeute: 94 % d. Th.; $C_{22}H_{28}N_2O_5$ (400,4)

A 2) Schutzgruppenabspaltung:

braunes Harz; Ausbeute: 95 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,74 Rf_E: 0,33 $[\alpha]_D^{22} = 37,2^o$ (c=1,0; Äthanol); NMR (C_2D_6SO): τ 2,7-3,45 (m, 4H, C_6H_4), 5,1-5,45 (m, 1H, C<u>H</u>-OH), 5,6-6,0 (m, 1H, CH-N), 6,4-6,7 (m, 2H, CH_2-N), 7,0 u. 7,08 (2s, 3H, N-CH_3), 8,2-9,3 (m, 7H, $(CH_2)_2$-CH_3)

$C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2H_2O$ (302,3) Ber.: C 55,61 H 8,66 N 9,26

Gef.: C 55,90 H 8,38 N 8,96

111) N-(L-Leucyl)-D(-)phenylephrin

A 1) Acylierung:

Ausbeute: 94 % d. Th.; $C_{23}H_{30}N_2O_5$ (414,5)

A 2) Schutzgruppenabspaltung:

Ausbeute: 65 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,72 Rf_E: 0,38

Schmp. (Hydrochlorid): 195-6° (Äthanol/Äther); Lit.[3]: 195-6° (Äthanol)

$[\alpha]_D^{22}$ = -37,4° (c = 0,8; Äthanol) Lit.[3]: -37,3° (c=0,8; Äthanol)

$C_{15}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ (316,8)

B 1) Acylierung:

Ausbeute: 79 % d. Th.; $C_{23}H_{30}N_2O_5$ (414,5)

B 2) Schutzgruppenabspaltung:

Ausbeute: 20 % d. Th.; DC rein; Schmp. (Hydrochlorid): 197-9° (Äthanol/Äther); $[\alpha]_D^{22}$ = -37,4° (c = 0,8; Äthanol)

$C_{15}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ (316,8)

112) N-(D-Leucyl)-D(-)phenylephrin

A 1) Acylierung:

Ausbeute: 98 % d. Th.; $C_{23}H_{30}N_2O_5$ (414,5)

A 2) Schutzgruppenabspaltung:

braunes Harz; Ausbeute: 60 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,73 Rf_E: 0,38

$[\alpha]_D^{22}$ = -32,3° (c = 1,1; Äthanol); NMR (C_2D_6SO): τ 2,7-3,35 (m, 4H, C_6H_4), 5,1-5,45 (m ,1H, CH-OH), 5,65-6,05 (m, 1H, CH-N), 6,5-6,8 (m, 2H, CH_2-N), 7,03 u. 7,1 (2s, 3H, N-CH_3), 8,1-8,7 (m, 3H, CH-CH_2), 8,95-9,25 (m, 6H, $(CH_3)_2$)

$C_{15}H_{24}N_2O_3 \cdot 2H_2O$ (316,4) Ber.: C 56,94 H 8,92 N 8,85

Gef.: C 56,87 H 8,60 N 8,53

113) N-(L-Phenylalanyl)-D(-)phenylephrin

A 1) Acylierung:

Ausbeute: 78 % d. Th.; DC rein; Schmp. 159-61° (Chloroform); $[\alpha]_D^{22}$ = -6,4° (c = 1,0; Äthanol); NMR (C_2D_6SO): τ 2,67 (s, 5H, C_6H_5),

2,7-3,4 (m, 4H, C_6H_4), 5,0 (s, 2H, OCH_2), 5,1-5,4 (m, 2H, CH-OH u. CH-N), 6,0-6,8 (m, 4H, CH_2-N u. Ph-CH_2), 7,04 (breites Signal, 3 H, N-CH_3)

$C_{26}H_{28}N_2O_5$ (448,5) Ber.: C 69,62 H 6,29 N 6,24

Gef.: C 69,79 H 6,30 N 6,26

A 2) Schutzgruppenabspaltung:

Ausbeute: 54 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,70 Rf_E: 0,44

Schmp. (Hydrochlorid): 224-5° Zers. (Äthanol) Lit.[3]: 212-4° (Äthanol/Äther)

$[\alpha]_D^{22}$ = +17,9° (c = 0,9; Äthanol); Lit.[3]: +17,8° (c = 0,9; Äthanol)

NMR (C_2D_6SO): τ 2,73 (s, 5H, C_6H_5), 2,8-3,5 (m, 4H, C_6H_4), 5,15-5,7 (m, 2H, CH-OH u. CH-N), 6,55-7,15 (m, 4H, CH_2-N u. Ph-CH_2), 7,26 u. 7,33 (2s, 3H, N-CH_3)

$C_{18}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ (350,8)

B 1) Acylierung:

Ausbeute: 76 % d. Th.; DC rein; Schmp.: 155-9° (Äther); $[\alpha]_D^{22}$ = -7,0° (c = 2,0; Äthanol)

$C_{26}H_{28}N_2O_5$ (448,5) Ber.: C 69,62 H 6,29 N 6,24

Gef.: C 69,90 H 6,52 N 6,02

B 2) Schutzgruppenabspaltung:

Ausbeute: 93 % d. Th.; DC rein; Schmp. (Hydrochlorid): 213-4° (Äthanol); $[\alpha]_D^{22}$ = +18,4° (c = 1,1; Äthanol)

$C_{18}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ (350,8)

114) N-(D-Phenylalanyl)-D(-)phenylephrin

A 1) Acylierung:

Ausbeute: 88 % d. Th.; $C_{26}H_{28}N_2O_5$ (448,5)

A 2) Schutzgruppenabspaltung:

Ausbeute: 60 % d. Th.; DC rein Rf_D: 0,76 Rf_E: 0,48

Schmp. (Hydrochlorid): 187-8° (Äthanol/Pentan); Lit.[3]: 188-92° (Äthanol/Pentan)

$[\alpha]_D^{22}$ = -82,2° (c = 1,0; Äthanol) Lit.[3]: -78,1° (c = 1,0; Äthanol)

$C_{18}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ (350,8)

B 1) Acylierung:

Ausbeute: 25 % d. Th.; $C_{26}H_{28}N_2O_5$ (448,5)

B 2) Schutzgruppenabspaltung:

Ausbeute: 10 % d. Th.; DC rein; Schmp.: 186-7° (Äthanol/Pentan);
$[\alpha]_D^{22} = -80,4^\circ$ (c = 1,0; Äthanol)
$C_{18}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ (350,8)

8.10 Bestimmung der analytischen Daten

Rf-Werte:

Fließmittelsysteme (FM)

FM A: Ligroin/Essigsäureäthylester (15:2 Vol. Tle.)

FM B: Chloroform/Eisessig (95:5 Vol. Tle.)

FM C: Chloroform/Methanol/Eisessig (85:10:5 Vol. Tle.)

FM D: Methanol/Chloroform/Cyclohexan/
25 % Ammoniak (30:50:30:5 Vol. Tle.)

FM E: Methanol/Chloroform/Wasser/
Cyclohexan (30:50:5:30 Vol. Tle.)

Laufstrecke: 15 cm

Trägermaterial: DC-Fertigplatten Kieselgel F_{254} der Fa. Merck, Darmstadt

Detektionsmittel: Ninhydrinlösung (2 g Ninhydrin, 30 ml 20 %-ige Essigsäure, 970 ml Isopropanol)
Jod-Jodkali-Lösung
UV_{254}

Verteilungskoeffizienten:

15-20 mg Substanz werden zwischen 5 ml Oberphase und 5 ml Unterphase in einem 30 ml Schüttelröhrchen durch 100 Schüttelvorgänge verteilt. Nach Absitzenlassen (ca. 10 Min.) läßt man eine Phase in ein zweites Schüttelröhrchen gleichen Volumens ab. Zur org. Phase gibt man 5 ml H_2O und 1,5 g Na_2CO_3 p. a. und schüttelt gut

durch, dann trennt man die Chloroformphase ab und eluiert die Wasserphase mit 5 x 5 ml Chloroform. Die vereinigten org. Anteile werden durch ein trockenes 7 cm Filter, ohne Trichter, filtriert und nach Zugabe von Buttergelblösung mit n/100 p-Toluolsulfonsäure auf ihren Amingehalt titriert. Die wässrige Phase wird ebenfalls mit 1,5 g Na_2CO_3 p.a. alkalisiert und mit 6 x 5 ml Chloroform extrahiert und anschließend mit Toluolsulfonsäure titriert. Zur Bestimmung eines bestimmten K-Wertes werden je 4-6 Werte ermittelt. Einheitlich wurde das System Chloroform/Methanol/Puffer (10:1:9 Vol. Tle.) verwendet.

$$K = \frac{c_{org.}}{c_{H_2O}}$$

Drehwinkel: Messung mit lichtelektrischem Polarimeter der Firma Zeiss (Zeiss LEP A 1).

Schmelzpunkte: Bestimmung mit Kofler Schmelzpunkt-Mikroskop der Fa. Reichert.

IR-Spektren: Aufgenommen mit Perkin-Elmer-Spectrophotometer Infracord 257 und Beckman-Infrarotspektrograph IR 7, kristalline Substanzen wurden als KBr-Preßlinge, Harze und Öle als Filme vermessen.

NMR-Spektren: Aufgenommen mit Varian T-60 Spectrometer

8.11 Pharmakologische Testung: Wirkung am Blutdruck der Ratte

Die durchschnittlich 270 g schweren Tiere wurden mit Inactin® (80 mg/kg Ratte) narkotisiert. Der Blutdruck wurde über ein Statham-Element elektronisch registriert. Dazu wurde in die A. carotis ein Kunststoffkatheter eingebunden, der zur Verhinderung der Blutgerinnung mit heparinhaltiger 0,9 %-iger NaCl-Lösung gefüllt war. Die zu untersuchenden Substanzen wurden in die V. jugularis injiziert.
Vor Versuchsbeginn wurde jeweils eine Vergleichsdosis von 0,5 µg Noradrenalin gegeben. Hierauf wurde die Testsubstanz in geometrisch ansteigender Dosierung appliziert.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1) Österreichische Stickstoffwerke AG, Österr. Pat. Nr. 241435

2) American Home Products Corp., Amer. Pat. Nr. 2768166
Dtsch. Bundes-Pat. Nr. 942149

3) W. Endres, Dissertation Universität München 1969

4) Hoffmann-La Roche AG, Holl. Pat. Nr. 6414901

5) R. Brinkmann, Dissertation Universität München 1964

6) W. Zwez, Dissertation Universität München 1970

7) N.J. Harper, Fortschritte der Arzneimittelforschung Bd. 4, 221 (1962)

8) Th. Eckart, Arzneimittel-Forsch. 20, 487 (1970)

9) F. Hoffmeister, Arzneimittel-Forsch. 19, 458 (1969)

10) N. Matussek et al., Arzneimittel-Forsch. 14, 503 (1964)

11) K.D. Fuchsberger, Dissertation Universität München 1966

12) I. Jurna, Dtsch. Med. Wschr. 94, 1941 (1969)

13) A. J. Verbiscar, L. G. Abood, J. med. Chem. 13, 1176 (1970)

14) D.S. Tarbell, J. org. Chemistry 26, 2161 (1961)

15) G.W. Anderson, J.E. Zimmerman, F.M. Callahan, J. Amer. chem. Soc. 89, 5012 (1967)

16) W. Gerrard, F. Schild, Chem. and Ind. 40, 1232 (1954)

17) A.L.J. Beckwith, in "The chemistry of amides" (J. Zabicky, ed.), S. 87, Interscience Publishers, London (1970)

18) A.R. Emery, V. Gold, J. chem. Soc. (London) 1950, 1443, 1447, 1455

19) H. Herlinger, H. Kleimann, I. Ugi, Liebigs Ann. Chem. 706, 37 (1967)

20) M.S. Newman, J. Amer. chem. Soc. 72, 4783 (1950)

21) Th. Wieland, H. Bernhard, Liebigs Ann. Chem. 572, 190 (1951)

22) P.M. Bryant, R.H. Moore, P.J. Pimlott, G.T. Young, J. chem. Soc. (London) 1959, 3868

23) J. Rudinger, J. Honzl, M. Zaoral, Collect. czechoslov. chem. Commun. 21, 202 (1956)

24) M. Zaoral, J. Rudinger, F. Šorm, Collect. czechoslov. chem. Commun. 18, 530 (1953)

25) J.R. Vaughan, R.L. Osato, J. Amer. chem. Soc. 74, 676 (1952)

26) Th. Wieland, R. Sehring, Liebigs Ann. Chem. 569, 122 (1950)

27) D.E. Cooper, Amer. Pat. Nr. 2577699, C.A. 46, 7127 c (1952)

28) D.E. Cooper, Amer. Pat. Nr. 2593852, C.A. 46, 7293 f (1952)

29) J.M. Tedder, Chem. Reviews 55, 787 (1953)

30) J.R. Vaughan, R.L. Osato, J. Amer. chem. Soc. 73, 5553 (1951)

31) M. Zaoral, Angew. Chem. 71, 743 (1959)

32) M.T. Leplawy, D.S. Jones, G.W. Kenner, R.C. Sheppard, Tetrahedron (London) 11, 39 (1960)

33) J. Konnert, I.L. Karle, J. Amer. chem. Soc. 91, 4888 (1969)

34) J. Dale, K. Titlestad, Chem. Commun. 656, (1969)

35) V.F. Bystrov, S.L. Portnova, V.I. Tsetlin, V.T. Ivanov, Yu A. Ovchinnikov Tetrahedron (London) 25, 493 (1969)

36) A.H. Cook, J. chem. Soc. (London) 1949, 2334

37) E. Fischer, Chem. Ber. 48, 93 (1915)

38) E. Fischer, W. Lipschitz, Chem. Ber. 48, 360 (1915)

39) A.H. Cook, S.F. Cox, T.H. Farmer, J. chem. Soc. (London) 1949, 1022

40) P. Quitt, J. Hellerbach, K. Vogler, Helv. chim. Acta 46, 327 (1963)

41) P. Quitt, in "Peptide Symposium", Oxford 1962, S. 165, Mcmillan (Pergamon), New York, 1963

42) M. Bergmann, H. Ensslin, L. Zervas, Chem. Ber. 58, 1034 (1925)

43) M. Bergmann, L. Zervas, Z. physiol. Chem. 152, 282 (1926)

44) J.M. Gulland, Th.H. Mead, J. chem. Soc. (London) 1935, 210

45) H.T. Clarke, H.B. Gillespie, S.Z. Weisshaus, J. Amer. chem. Soc. 55, 4571 (1933)

46) P.A. Plattner, P. Quitt, Helv. chim. Acta 46, 927 (1963)

47) D.T. Elmore, J. chem. Soc. (London) 1959, 3152

48) R.L. Huguenin, R.A. Boissonnas, Helv. chim. Acta 44, 213 (1961)

49) R.K. Olsen, J. org. Chemistry 35, 1912 (1970)

50) J.R. Coggins, N.L. Benoiton, Canad. J. Chem. 49(11), 1968 (1971)

51) R. Paul, G.W. Anderson, J. Amer. chem. Soc. 82, 4596 (1960)

52) G. Losse, G. Müller, Chem. Ber. 94, 2768 (1961)

53) J. C. Sheehan, V. S. Frank, J. Amer. chem. Soc. 71, 1856 (1949)

54) M. Bergmann, J. S. Fruton, J. biol. Chemistry 118, 405 (1937)

55) F. L. Smith, M. Bergmann, J. biol. Chemistry 153, 627 (1944)

56) R. E. Neumann, E. L. Smith, J. biol. Chemistry 193, 97 (1951)

57) H. Gross, J. Gloede, Chem. Ber. 96, 1387 (1963)

58) F. Weygand, D. Hoffmann, E. Wünsch, Z. Naturforsch. 21 b, 426 (1966)

59) H. A. Staab, Angew. Chem. 74, 407 (1962)

60) H. A. Staab, Liebigs Ann. Chem. 609, 75 (1957)

61) H. A. Staab, A. Mannschreck, Chem. Ber. 95, 1284 (1962)

62) H. A. Staab, Chem. Ber. 89, 1927 (1956)

63) H. A. Staab, Chem. Ber. 89, 2088 (1956)

64) H. A. Staab, M. Lüking, F. H. Dürr, Chem. Ber. 95, 1275 (1962)

65) G. W. Anderson, J. Amer. chem. Soc. 80, 4423 (1958)

66) H. Determann, J. Heuer, P. Pfaender, M. L. Reinartz, Liebigs Ann. Chem. 694, 190 (1966)

67) Th. Wieland, Chem. Ber. 98, 504 (1965)

68) H. Schönenberger, R. Brinkmann, Arch. Pharmaz. 299, 952 (1966)

69) R. E. Bowman, J. chem. Soc. (London) 1950, 1342

70) R. Dietzel, W. Paul, Arch. Pharmaz. 273, 507 (1935)

71) M. Bergmann, L. Zervas, Chem. Ber. 65, 1192 (1932)

72) H. E. Carter, R. L. Frank, H. W. Johnston, Org. Syntheses 23, 13 (1943)

73) A. C. Farthing, J. chem. Soc. (London) 1950, 3213

LEBENSLAUF

Walter, Ferdinand Gruss	geboren am 20.7.1942 in Eidlitz als Sohn des Kaufmanns Walter Gruss und seiner Ehefrau Brunhilde geb. Hoyer seit 1967 verheiratet mit Heidi Gruss geb. Loidl 2 Kinder
Schulbildung:	1948 - 1953 Volksschule Holzkirchen 1953 - 1962 Oberrealschule Tegernsee
Reifeprüfung:	Juni 1962 in Tegernsee
Berufsausbildung:	
Praktikantenzeit:	1962 - 1964 Alte Stadt-Apotheke in Miesbach
Pharmazeutisches Vorexamen:	September 1964 in München
Studium der Pharmazie:	WS 1964/65 - SS 1967, Universität Marburg
Pharmazeutisches Staatsexamen:	Oktober 1967
Kandidatenzeit:	November 1967 mit April 1968 Löwen-Apotheke, Groß-Gerau
Wissenschaftliche Arbeit:	Mai 1968 bis März 1972 unter Anleitung von Herrn Professor Dr. H. Schönenberger am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München Direktoren: Professor Dr. H.-D. Stachel Professor Dr. F. Eiden
Berufliche Tätigkeit:	Mai 1968 - April 1969 wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München. Seit Juni 1969 Verwalter einer wiss. Assistentenstelle am selben Institut Direktoren: Professor Dr. H.-D. Stachel Professor Dr. F. Eiden